

Synthese von
2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chroman
und von
2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaran

Hans Ruff

aus Bad Kissingen

1958

Synthese von
2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chroman
und von
2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaran.

Der naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von



Hans R u f f

aus

Bad Kissingen

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Erlangen.

Tag der Mündlichen Prüfung: ^{26.}~~27.~~ 11. 1958.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom
Oktober 1954 bis Mai 1958 im Institut für ange-
wandte Chemie der Universität Erlangen ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor

Dr. C t t o D a n n

darf ich an dieser Stelle für seine wertvollen Ratschläge
und die in jeder Hinsicht großzügig gewährte Förderung
danken.

ZUSAMMENFASSUNG.

Das für eine etwaige Synthese des Rotenoids Deguelin erforderliche 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen wurde durch Grignardierung des bekannten 5-Acetoxy-cumarins hergestellt und daraus durch katalytische Hydrierung das 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chroman erhalten. Das unterschiedliche Verhalten der in 4-Stellung unsubstituierten und substituierten Cumarine bei der Grignardierung wurde studiert.

Durch Ringschluß des bekannten 2,6-Dihydroxy-benzaldehyds mit Chloraceton zu 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron, Grignardierung und katalytische Hydrierung der benzylierten Verbindung wurde eine zweite Synthese des Dihydrotubanols ausgearbeitet, das eine Synthese des Dihydro-rotenons ermöglicht.

Bei der Untersuchung der Reaktionsmöglichkeiten des 2,6-Dihydroxy-benzaldehyds wurde die 4-Hydroxy-cumarilsäure synthetisiert. Hydrierungsreaktionen der substituierten 4-Hydroxy-cumarone wurden studiert.

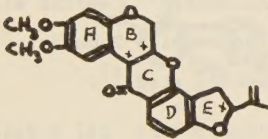


Digitized by the Internet Archive
in 2026

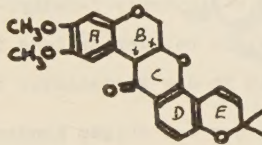
THEORETISCHER TEIL.

Allgemeines.

In tropischen Papilionaceen der Gattung *Derris* finden sich eine Anzahl verwandter Stoffe, unter denen sich besonders das Rotenon durch hohe Giftigkeit für Fische und Insekten auszeichnet. Allen diesen Stoffen, welche Rotenoide¹⁾ genannt werden, ist dasselbe Chromano-chromanon-Grundgerüst, bestehend aus den Ringen A,B,C,D, gemeinsam. Beim Rotenon ist Ring E zusammen mit dem Ring D ein 2-Isopropenyl-cumaran und beim Deguelin, Tephrosin und Toxicarol ist Ring E ein 2,2-Dimethyl-3-chromen:

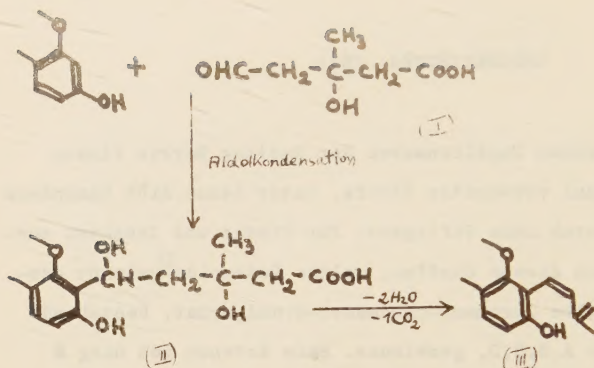


Rotenon



Deguelin

Da Rotenon und Deguelin isomer sind, liegt die Vermutung nahe, daß in der Pflanze die Ringe D und E beider Substanzen über ein gemeinsames "isoprenoides System" synthetisiert werden. Es wäre denkbar, daß der aromatische Kern D, wie der Phloroglucin-Ring im Cyanidin nach H.GRISEBACH²⁾ durch eine "Kopf-Schwanz" Addition von 3 Essigsäure Einheiten entstanden sein könnte, und daß Aldolkondensation mit 3-Hydroxy-3-methyl-glutaraldehyd-Säure (I) stattgefunden haben könnte:

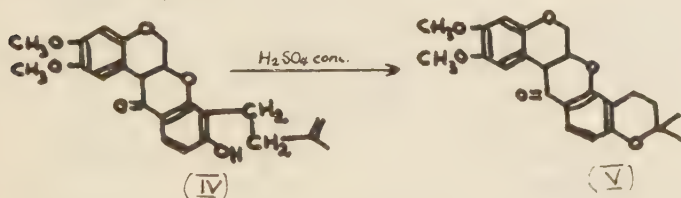


Die Säure (I), welche von C.H.SHUNK u.a. ³⁾ dargestellt und "mevaldic acid" genannt wurde, ist ein Vorprodukt der "mevalonic acid", einer 3,5-Dihydroxy-3-methyl-pentansäure ⁴⁾, welche wiederum als Baustein bei der Bildung der Isoprenoide Squalen und Cholesterin in der Rattenleber betrachtet wird ⁴⁾.

Denkt man sich nun aus obigem Kondensationsprodukt II) 2 Wasser und 1 Kohlendioxyd abgespalten, so führt dies zu einer Isoprenseitenkette (III), die in zweierlei Weise ringschließen kann, wobei entweder ein 2-Isopropenyl-cumaran (Rotenon) oder ein 2,2-Dimethyl-3-chromen (Deguelin) entsteht.

Daß es auch präparativ möglich ist, die eine Struktur in die andere überzuführen, zeigte H.L.HALLER ⁵⁾, der damit auch das Wesentlichste zur Aufklärung der vorliegenden Isomerie beitrug 1,6).

Bei der katalytischen Hydrierung des Rotenons in schwach alkalischer Lösung bilden sich neben geringen Mengen von Dihydro- und Dihydro-desoxy-rotenon in der Hauptsache Reduktionsprodukte, die Phenole sind ⁷⁾ und ihre Entstehung der reduktiven Spaltung des Dihydro-furanringes verdanken ⁸⁾. Diese hydrierende Spaltung zeigen alle Derivate und Abbauprodukte des Rotenons, welche noch den Dihydrofuranring enthalten, daher verschwindet auch eines der im Rotenon enthaltenen Assymmetriezentren ⁹⁾. Das Rotenon selbst läßt sich durch diese Reaktionsweise in die Rotenonsäure (IV) ¹⁰⁾ überführen.



Behandelt man nun die Rotenonsäure (IV) mit conc H_2SO_4 und Eisessig, so erleidet sie eine Isomerisierung und geht in das neutrale Dihydro-Deguelin (β -Dihydrotrotenon) (V) 5,11) über.

Bei den bisher weitgehendsten Versuchen zur Synthese von Rotenoiden verwandte A.ROBERTSON ¹²⁾ das 2-[γ -Methyl-butyl] - resorcin für den Ring D. Für eine noch ausstehende Synthese von Rotenon wäre das Tubanol 2-Isopropenyl-4-hydroxy-cumaran (XLII) erforderlich, welches angeblich von A.A.SHAMSHURIN ¹³⁾ dargestellt worden ist.

Das für eine etwaige Synthese von Deguelin erforderliche 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen (XXII) wurde in der vorliegenden Dissertation erstmalig hergestellt und für das Dihydrotubanol,

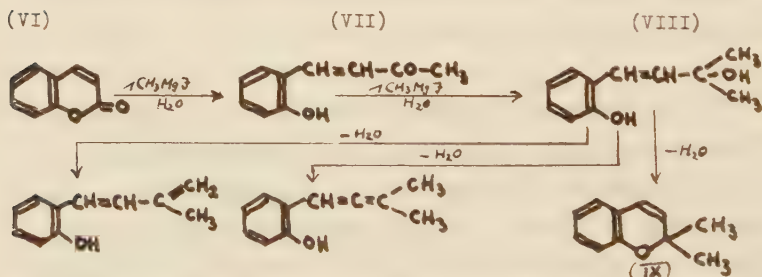
welches die Synthese von Dihydro-rotenon ermöglicht, wurde eine zweite Synthese ausgearbeitet.

Synthese von 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen.

Die Synthese der 2,2-disubstituierten Chromene führte als erster HOUBEN ¹⁴⁾ aus, indem er Curamine grignardierte. Er nahm folgende Phasen der Reaktion an:

Als erstes wird unter Anlagerung von $1\text{-CH}_3\text{MgJ}$ der Lactonring aufgespaltet (VII). Anschließend reagiert das Keton mit einem weiteren CH_3MgJ (VIII). Der nach Zersetzung des Additionsproduktes entstehende tertiäre Alkohol kann nach 3 verschiedenen Richtungen Wasser abspalten. HOUBEN fand nun, daß bei der Reaktion ätherartige Produkte entstanden, daß also die Reaktion nach (IX) abgelaufen ist und er gab diesen Verbindungen den Namen Chromene.

Reaktions-Schema der Grignardierung von Cumarin nach HOUBEN:

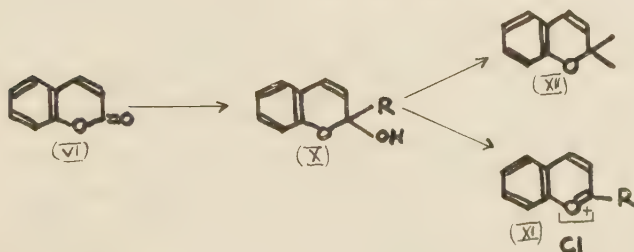


Da die Cumarine ein konjugiertes System enthalten, untersuchen SHRINER u. SHARP ¹⁵⁾ die Möglichkeit einer 1,4-Addition von Grignard-Reagenz:

Sie haben deshalb das o-Hydroxy-benzal-aceton (VII) grignardiert, das ja auch als Zwischenprodukt beim HOUBEN'schen Reaktions-Schema entsteht und fanden, daß diese Substanz mit dem Grignard-Reagenz tatsächlich nur in 1,4-Stellung reagiert, d.h. es werden bei Ringschluß nur 2,4-disubstituierte Chromene gebildet. Da nun aber bei der Grignardierung von Cumarin einwandfrei keine 2,4-disubstituierten Chromene, sondern nur 2,2-disubstituierte Chromene entstehen, nehmen SHRINER u. SHARP an, daß der Lacton-Ring sich bei der Grignardierung nicht öffnet, sondern folgendermaßen reagiert:

Reaktions-Schema der Grignardierung von CUMARIN nach SHRINER

u. SHARP:



Hiernach reagiert also als erstes die Carbonylgruppe des Lacton-Ringes. Die sich dabei bildende Verbindung (X) führt nach Ansäuern mit HCl zu den Pyryliumsalzen (XI) DECKER u. FELLEBERG ¹⁶⁾. Gibt man zu (XI) ein weiteres Mol Grignard-Reagenz, so erhält man durch doppelte Zersetzung die 2,2-disubstituierten Chromene.

Wir haben in einem Modellversuch nach der Vorschrift von SMITH u. RUOFF ¹⁷⁾ aus Cumarin das noch nicht analysierte 2-Methyl-4- [2-hydroxyphenyl]-buten-(3)-ol-(2) dargestellt und fanden abweichend von dem dort angegebenen Schmp. von 53-55° einen solchen von 136-137,5°. Die Substanz war in dem als Lösungsmittel angegebenen Petroläther unlöslich und wurde aus Chloroform umkristallisiert.

Als nächstes haben wir das 4-Methyl-7-hydroxy-cumarin (XIII) ¹⁸⁾ grignardiert. Diese Substanz enthält eine freie phenolische Gruppe, die beim Zutropfen der Reagenzlösung als erste mit dem CH_3MgJ unter Bildung eines in Äther sehr schwer löslichen Niederschlages reagiert (Zerewittinoff-Reaktion) und ein weiteres Reagieren des Lactonringes sehr verlangsamt. Deshalb haben wir die Reaktion ähnlich vorgenommen wie K.FOLKERS ¹⁹⁾ bei der Grignardierung des 5-Hydroxy-8-methoxy-tetralon-(1). Wir grignardierten in einem Pyridin/Äther-Gemisch, in welchem der Grignard-Komplex des Phenols etwas löslich war. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei Raumtemperatur erhielten wir dann auch in 30 %iger Ausbeute das 2,2,4-Tri-methyl-7-hydroxy-chromen (XIV), das bereits von A.ROBERTSON ¹⁸⁾ auf einem anderen Wege hergestellt wurde. Der Rest wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren als Ausgangsprodukt identifiziert.

Daraufhin haben wir versucht, auch das 5-Hydroxy-cumarin (XI) in einer Pyridin/Ätherlösung zu grignardieren. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei 20° wurde eine gelbe honigartige Substanz erhalten, die bald glasartig erstarrte. Nach dem Reinigen an einer Al_2O_3 -Säule und mehrmaligem Umkristalli-

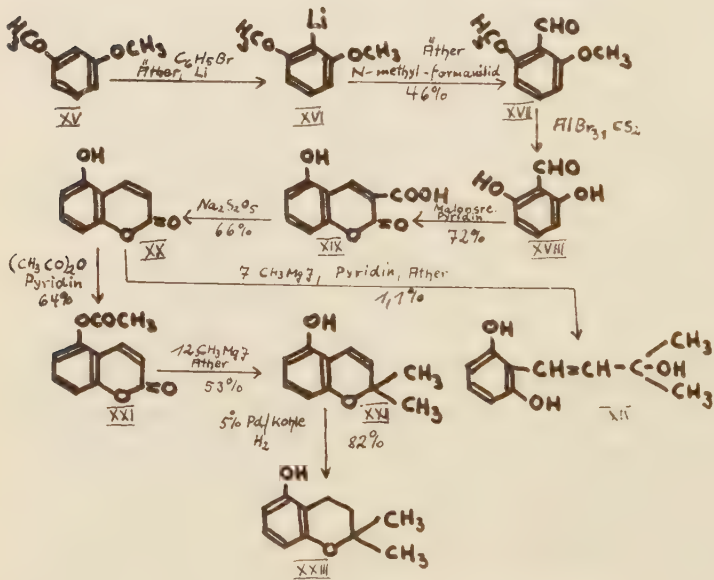
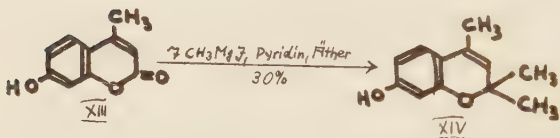
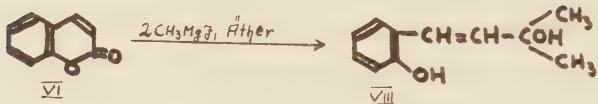
sieren konnte in 1,1 %iger Ausbeute der ringoffene ungesättigte tertiäre Alkohol (XXIV) erhalten werden.

Nachdem sich somit die Grignardierung des 5-Hydroxy-cumarins als nicht zweckmäßig erwiesen hatte, haben wir nach einer anderen Methode gesucht. Wir fanden sie in einer von D.W.CLAYTON ²⁰⁾ angewendeten Grignardierung von acetylierten 4-Phenyl-7-hydroxy-cumarinen in Äther.

Dazu wurde das 5-Hydroxy-cumarin mit Essigsäureanhydrid und Pyridin acetyliert. Das 5-Acetoxy-cumarin (XXI) ²¹⁾ wurde dann mit einem 12-fachen Überschuß von Grignard-Reagenz 6 Stunden in Äther gekocht und anschließend mit einer 20 %igen wäßrigen NH_4Cl -Lösung zersetzt. Durch den großen Grignardüberschuß wurden beide Estergruppen auf einmal grignardiert. Die Acetylgruppe bildete dadurch das Phenol wieder zurück und der Lactonring wurde in den ringoffenen ungesättigten tertiären Alkohol (XXIV) überführt. Das Reaktionsprodukt blieb nach dem Aufarbeiten ein zähes Öl, obwohl es auf Grund seiner Struktur hätte kristallin sein müssen. Das hat wohl seinen Grund darin, daß der entstandene Alkohol sehr empfindlich ist und leicht unter Wasserabspaltung und teilweisem Ringschluß einmal in das gesuchte Chromen übergeht, andererseits aber auch ein polymerisationsfreudiges Dien bildet, wie es ähnlich schon HOUBEN ¹⁴⁾ beschrieben hat. Dieses Substanzgemisch verhindert eine Kristallisation.

Wir haben nun versucht, den vermuteten teilweisen Ringschluß zwischen dem phenolischen Hydroxyl und dem tertiären Alkohol durch weitere Wasserabspaltung durch Destillation im Vakuum zur Hauptreaktion zu machen und gleichzeitig dabei das gesuchte ringgeschlossene Chromen von der polymerisierten Sub-

Synthese von 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen.



stanz abzutrennen.

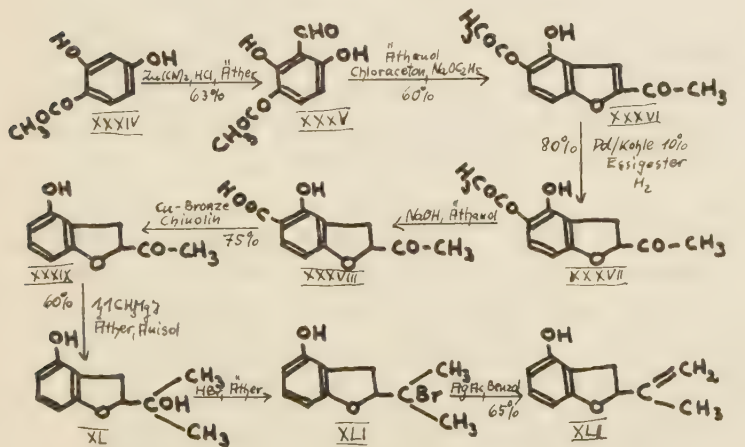
Das Ergebnis stimmte dann auch sehr gut mit dem praktischen Befund überein, denn das zähe durch nichts zur Kristallisation zu bringende Öl destillierte als dünneres farbloses Öl über und erstarrte sofort zu einer kristallinen Masse, die sich bereits als reines 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen (XXII) erwies und nach einmaligem Umkristallisieren in einer Ausbeute von 53 % erhalten wurde. Als beträchtlicher Destillationsrückstand blieb harziges, polymerisiertes Dien.

Vergleicht man nun die Reaktionsweisen des 4-Methyl-7-hydroxy-cumarins (XIII), des 4-Phenyl-7-hydroxy-cumarins und die der in 4-Stellung unsubstituierten Cumarine miteinander, so kommt man zu dem Schluß, daß bei den in 4-Stellung unsubstituierten Cumarinen die Grignardierungsreaktion nach dem HOUBEN'schen Reaktions-Schema¹⁴⁾ abläuft, d.h. daß sich hierbei der Lactonring öffnet, was eine erhebliche Komplizierung des Reaktionsgeschehens bedingt, während bei den in 4-Stellung substituierten Cumarinen der Lactonring geschlossen bleibt, also die Reaktion nach dem Schema von SHRINER u. SHARP¹⁵⁾ abläuft.

Hydriert man das 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen (XXII) mit einem 5 %igen Pd/Tierkohle Katalysator in Methanol²²⁾, so erhält man nach kurzer Zeit das 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chroman (XXIII), das den Ringen D und E im Dihydro-Deguelin¹⁷⁾ entspricht.

Eine neue Darstellung von Dihydrotubanol und Versuche zur
Synthese von 4-Hydroxy-2-isopropenyl-cumaran:

SHRINER u. WITTE ²³⁾ gelang 1941 die folgende Synthese
des Dihydrotubanol (XXXIII), welches TAKEI ²⁴⁾ zum erstenmal
aus Isotubanol, das bei der Kalischmelze von Rotenon entsteht,
hergestellt hatte:



Eine Synthese des Tubanols beschreibt A.A.SHAMSHURIN¹³⁾. Wir versuchten vergeblich, diese Synthese nachzuarbeiten. Er geht von der 2,4-Dihydroxy-3-formyl-benzoesäure (XXXV) aus, die man durch eine Gattermannsynthese mit β -Resorcylsäuremethylester (XXXIV) erhält. Anschließend kommt er durch Alkylierung und Ringschluß mit Chloraceton und Natriumäthylat in Äthanol zum 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron (XXXVI), welches auch wir erhielten. Dieses Cumaron soll nun angeblich mit der doppelten Menge an 10 %igem Pd-Tierkohle Katalysator in Essigester selektiv ohne Hydrierung der Keto-Gruppe zum 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaran (XXXVII) hydriert worden sein, was uns nicht gelang. Durch nachfolgende Verseifung mit äthanolischer NaOH soll das 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaran (XXXVIII) erhalten worden sein, welches mit Kupfer-Bronze in siedendem Chinolin dekarboxyliert worden sein soll zum 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaran (XXXIX). Grignardierung mit CH_3MgI soll daraus das 2-Hydroxyisopropyl-4-hydroxy-cumaran (XL) geliefert haben. Veresterung mit HBr in Äther soll das Bromid (XLI) ergeben haben, das beim Kochen mit Silberacetat unter Abspaltung von HBr in razem. Tubanol (XLII) übergegangen sein soll.

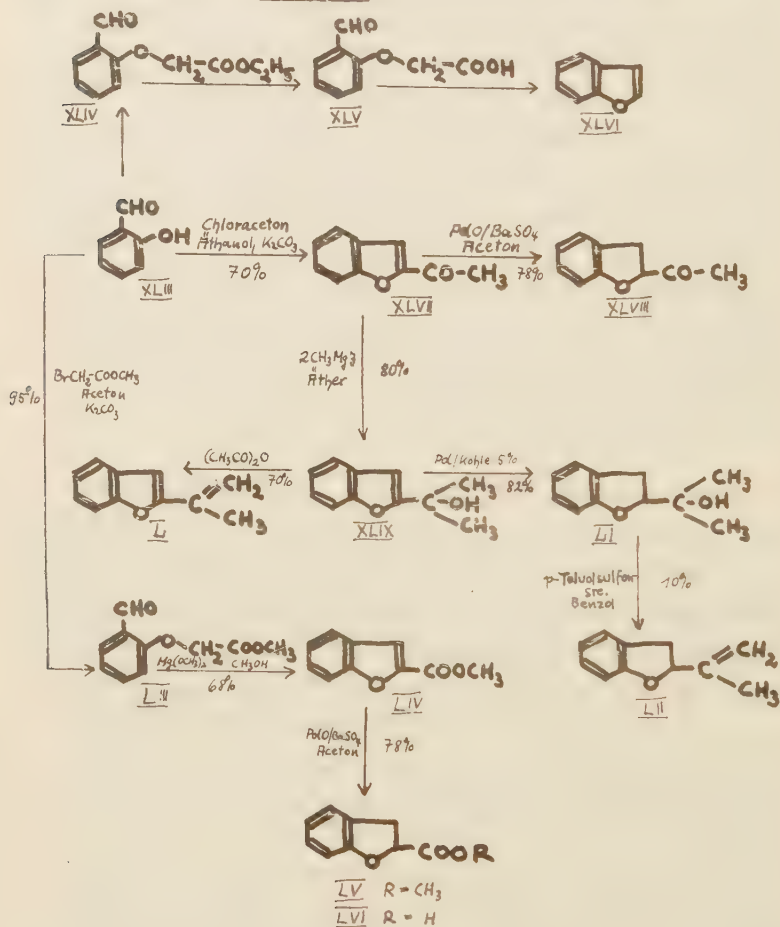
Nachdem der von ADAMS²⁶⁾ synthetisierte 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd zugänglich ist, haben wir diesen für unsere weiteren Synthesen benützt. Dabei haben wir zur Metallierung des Resorcin-dimethyläthers (XV) nicht das n-Butylchlorid, sondern unter Steigerung der Ausbeute Brombenzol eingesetzt. Damit uns der in größeren Mengen benötigte 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII) immer zur Verfügung stand, haben wir die Methode für größere Mengen ausgearbeitet.

Die maßgeblichen Versuche zur Darstellung des Dihydro-
tubanolis und des 4-Hydroxy-2-isopropenyl-cumarans wurden zu-
nächst am Modell ohne Hydroxylgruppe ausgearbeitet. Wegen des
ungemein alkaliempfindlichen 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII)
mußten wir zunächst nach milderer Reaktionsbedingungen zur Syn-
these des von R.STÖRMER ²⁷⁾ aus Salicylaldehyd, Chloraceton
und alkoholischer Kalilauge dargestellten 2-Acetyl-cumarons su-
chen. Sie wurden in der von O.HUBER ²⁸⁾ ausgearbeiteten Methode
mit Salicylaldehyd (XLIII), Chloraceton und trockenem K_2CO_3 in
abs. Äthanol, gefunden. Zuerst wird hierzu mit K_2CO_3 in Äthanol
das goldgelbe K-Salz des Salicylaldehyds hergestellt, das dann
mit dem Chloraceton unter Ringschluß in 70 %iger Ausbeute zum
2-Acetyl-cumaron (XLVII) reagiert.

Anschließend wird (XLVII) mit einer CH_3MgJ -Lösung grignar-
diert. Nach dem Zersetzen des Grignard-Komplexes mit einer etwa
18 %igen NH_4Cl -Lösung, bis und Aufarbeitung der Lösung erhält
man ein gelbliches Öl, das man zur Entfernung von nichtumgesetz-
tem Keton mit einer methanolischen Semicarbazid-Lösung versetzt.
Es bilden sich dabei 5-6 g Semicarbazon des Ausgangsproduktes,
die abgetrennt werden. Nach dem Aufarbeiten der so gereinigten
Substanz erhält man (XLIX) in 80 %iger Rohausbeute als gelbes
Öl, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrt.

Dieses Carbinol wurde von BUU HOII ²⁹⁾ als gelbes zähes Öl
mit $K_p = 138^0/15$ mm und $n_D^{12,5} = 1,5783$ beschrieben. Das liegt
sicher daran, daß von ihm das nicht umgesetzte Ausgangsprodukt
(XLVII) nicht abgetrennt wurde und dasselbe durch fraktionierte
Destillation ($K_p=136^0/11$ mm) nur schlecht abzutrennen ist.³⁰⁾

Modellreaktionen zur Synthese von 2-Isopropyl-4-hydroxy-
cumaran.



Das 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron (XLIX) wird in methanolischer Lösung mit einem 5 %igem Pd/Tierkohle Katalysator hydriert und man erhält das 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron (LI) als Öl von starkem Geruch. Spaltet man von (XLIX) durch Kochen in Essigsäure Anhydrid Wasser ab, so erhält man das schon von G.B.BACH-MAN ³¹⁾ über den Cumarilsäure-äthylester, ohne Isolierung des Carbinols hergestellte ölige 2-Isopropenyl-cumaron (L), das nach längerer Aufbewahrungszeit als Dien zu einem klar durchsichtigen, harten Kunstharz polymerisiert.

So verhältnismäßig rasch die Wasserabspaltung beim Cumaron (XLIX) verläuft, so schwer ist sie beim Cumaran (LI). Hier erhält man erst nach 3-stündigem Kochen mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol in 10 %iger Ausbeute ein Öl, mit einem 2-Isopropenyl-cumaran (LII)-Gehalt von 86 %. Diese Substanz wurde von STÖRMER ²⁷⁾ bei der Grignardierung von 2-Acetyl-cumaran unter starker Verharzung erhalten.

Das Cumaran (LII) unterscheidet sich vom Tubanol durch das Fehlen einer Hydroxylgruppe in 4-Stellung. Um diese in dem Molekül zu haben, sind wir zunächst vom 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron (LIX) ausgegangen ¹³⁾, woraus durch Verseifen mit methanolischer KOH das 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaron (LX) erhalten wurde.

Diese Cumaronsäure (LX) haben wir nun nach 3 verschiedenen Methoden zu decarboxylieren versucht: Die einzelnen Methoden, die im Versuchsteil genauer beschrieben sind, ergaben jedoch nur zum Teil befriedigende Resultate.

Das beste Ergebnis bei der Darstellung des 2-Acetyl-4-hydroxy-cumarons (LXI) erhielten wir durch Ringschluß des 2,6-Dihydroxy-benzaldehyds (XVIII) mit Chloraceton. Der äußerst alkaliempfindliche 2,6-Dihydroxybenzaldehyd (XVIII) neigt bei Zutritt von Spuren von Luftsauerstoff bereits zur Verharzung und auch A.A.SHAMSHURIN¹³⁾ schreibt, daß sein Versuch zur Darstellung des 2-Acetyl-4-hydroxy-cumarons (XVIII) an der Verharzung scheiterte. Bei Anwendung von K_2CO_3 in abs. Äthanol jedoch mit den oben genannten Reaktionskomponenten²⁸⁾ unter Stickstoff bildet sich nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden das goldgelbe K-Salz des 2,6-Dihydroxy-benzaldehyds (XVIII), das nach Zugabe des Chloracetons und anschließender 14-stündiger Reaktionsdauer bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 43 % d.Th. ringschließt zum 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI).

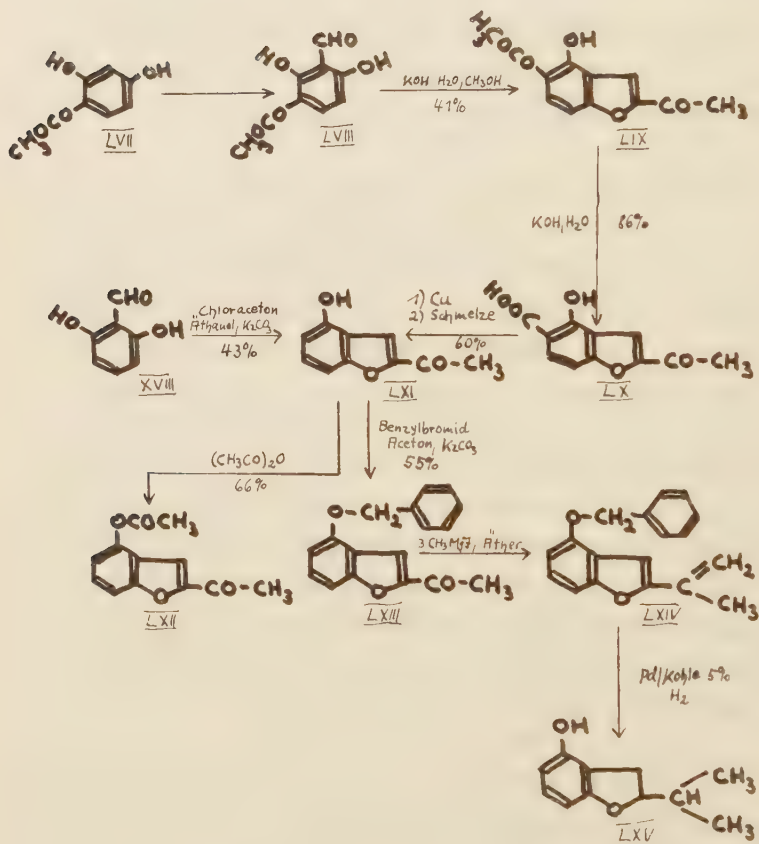
Benzylierung von (LXI) mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton ergibt das 2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron (LXII) in farblosen stark lichtbrechenden Plättchen. Nachdem auf diese Weise die freie Hydroxylgruppe des 2-Acetyl-4-hydroxy-cumarons beseitigt war, konnte diese Verbindung auf einfache Weise mit CH_3MgI grignardiert werden, um zum gewünschten 2-Hydroxyisopropyl-4-benzyloxy-cumaron zu gelangen. Aber nach Zersetzen der Grignard-Additionsverbindung mit 20 %iger NH_4Cl -Lösung wurde ein gelbgrünes sehr zähes Öl erhalten, das mit Tetranitromethan eine sehr starke Braunfärbung ergab. Bei einem Destillationsversuch bei 2 mm polymerisierte der Hauptteil, ein kleiner Teil destillierte jedoch über und bildete eine weiche kristalline Masse, welche bei $20-30^\circ$ schmolz. Bei der Zersetzung der Grignardverbindung hatte also die Substanz zum größten Teil Wasser abgespal-

ten und war in das polymerisationsfreudige 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-cumaron (LXIV) übergegangen. Wir haben deshalb anschließend gleich das erhaltene Rohprodukt, das zähe grüne Öl, katalytisch mit 5 %igem Pd/Tierkohle Katalysator in Methanol hydriert und erhielten nach Aufarbeitung des Reaktionsproduktes das von SHRINER u. WITTE^{25,23)} auf einem anderen Wege synthetisierte Dihydrotubanol (LXV), welches durch sein Phenylurethan charakterisiert wurde.

Bei der Grignardierung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) erhielten wir statt des 2-Hydroxyisopropyl-4-hydroxy-cumarons stets ein zähes gelbes öliges Polymerisat. Wir versuchten durch Variieren der Reaktionsbedingungen, wie z.B. das Arbeiten in Tetrahydrofuran/Äther oder Pyridin/Äther den schwerlöslichen Grignardkomplex der phenolischen Gruppe in Lösung zu bringen. Die Reaktion scheint auch wie beabsichtigt abgelaufen zu sein, aber jedesmal trat trotz vorsichtiger Zersetzung mit NH_4Cl -Lösung leider Wasserabspaltung und Polymerisation ein, wodurch das zähe Öl nicht zur Kristallisation zu bringen war. Möglicherweise kann die Wasserabspaltung auch durch den erforderlichen großen Überschuß an CH_3MgJ erfolgt sein, denn nach A.KLAGES³⁰⁾ besitzen Grignard Reagentien bei der Darstellung tertiärer Alkohole wasserabspaltende Wirkung.

Daraufhin haben wir die phenolische Gruppe acetyliert und versucht nun beide Gruppen, die Ketogruppe und die Estergruppe des 2-Acetyl-4-acetoxy-cumarons (LXII) durch einen großen Überschuß an CH_3MgJ auf einmal zu grignardieren. Es wurden Ansätze mit verschiedenen Reaktionszeiten angesetzt. Bei einer Reaktionszeit von 7 Stunden wurde aus viel zähem Öl³⁰⁾ eine kristal-

Synthese von 2-Isopropyl-4-hydroxy-cumarin.



line Substanz vom Schmp. $120-122^{\circ}$ erhalten die unter heftiger Zersetzung, vermutlich Wasserabspaltung, schmolz. Die erhaltene Menge war aber zu gering, um sie zu analysieren.

Ein weiterer Ansatz mit einer Reaktionszeit von 14 Stunden bei gleichen molaren Verhältnissen ergab nach mehrmaligem Umkristallisieren in Chloroform in sehr geringer Menge weiße Nadeln vom Schmp. $158-160^{\circ}$, die der Analyse nach 2-Hydroxy-isopropyl-4-hydroxy-cumaron sein könnten.

Mit einer aus obigem Ansatz nach zweimaligem Umkristallisieren des Rohprodukts erhaltenen Substanz wurde ein Hydrierungsversuch gemacht, um das 2-Hydroxy-isopropyl-4-hydroxy-cumaron zu erhalten. Nach Aufarbeitung und Destillation des Produkts in Kugelrohr bei $130-140^{\circ}/2\text{mm}$ wurde ein schwach gelbes Öl erhalten, das der Analyse nach als Hauptprodukt das 2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaron enthalten konnte³⁰⁾. Zur weiteren Charakterisierung der Verbindung wurde die phenolische Gruppe der Substanz mit 2,4-Dinitrofluor-benzol veräthert und durch mehrmaliges Umkristallisieren gereinigt. Der gefundene N-Gehalt stimmte mit dem berechneten des 2-Hydroxyisopropyl-4-hydroxy-cumarons überein.

Ein letzter Versuch mit einer Reaktionszeit von 28 Stunden bei gleichen molaren Verhältnissen ergab einen Schmp. des Rohprodukts von $145-148^{\circ}$, der nach dem Umkristallisieren in Chloroform auf $107-109^{\circ}$ (unter Zers.) sank. Die Reaktion mit Tetranitromethan war negativ. Die gefundenen Analysenwerte stimmten auf die berechneten. Ein Misch-Schmp. mit der Substanz aus 14-stündiger Reaktionszeit und Schmp. $158-160^{\circ}$ konnte nicht aus-

geführt werden, weil sich diese inzwischen zersetzt hatte.

Man kann die verschiedenen mit Zersetzung einhergehenden Schmelzpunkte der Substanzen, die jedoch richtige Analysenwerte lieferten, damit erklären, daß die Substanzen einen verschiedenen Reinheitsgrad besitzen, der die verschiedene Zersetzlichkeit der Substanzen bedingt.

Da nun über die Grignardierung des 2-Acetyl-4-acetoxycumarons (LXII) kein eindeutiges Ergebnis zu erhalten war, haben wir versucht, die Bildung eines α,β -ungesättigten tertiären Alkohols, wie er bei der Grignardierung der 2-Acetylcumaronen entsteht, zu umgehen und die Darstellung dieser sehr empfindlichen, leicht wasserabspaltenden Zwischenstufe zu vermeiden. Als Modell haben wir dazu das 2-Acetylcumaron (XLVII)²⁷⁾ benutzt. Diese Substanz haben wir in Aceton mit einem 5 %igen PdO/BaSO_4 Katalysator nach KUHN³²⁾ hydriert und erhielten in 78 %iger Ausbeute das 2-Acetylcumaran (XLVIII)²⁷⁾. Der Katalysator war also in diesem Falle von einer erfreulichen Selektivität und schien das geeignete Mittel zu sein, auch das 2-Acetyl-4-hydroxycumaron (LXI) in das gewünschte 2-Acetyl-4-hydroxycumaran überzuführen. Nach dem Lösen der Substanz in Aceton wurde mit dem PdO/BaSO_4 5 % Katalysator hydriert, und es hinterblieb nach dem Aufarbeiten der Substanz ein farbloses Öl, das bei der Destillation im Kugelrohr zu zwei Dritteln verharzte. Der überdestillierte Rest erstarrte alsbald zu einer glasigen Masse, die nicht als Semicarbazon zu identifizieren war.

säuremethylester (LXXII) versucht. Zum Studium dieser Reaktionen haben wir als Modellsubstanz den Cumaron-2-carbonsäure-methylester (LIV)³³⁾ genommen. Dieser wurde in Aceton gelöst und mit dem PdO/BaSO₄ Kat. hydriert. Nach Aufarbeitung der Lösung erhielt man in guter Ausbeute den Cumaran-2-carbonsäure-methylester (LV)^{32,33)}. Der gleiche Versuch mit Methanol als Lösungsmittel ergab das gleiche Resultat. Verseifung von (LV) mit 8 %iger methanolischer KOH ergab die freie Cumaran-2-carbonsäure (LVI) vom Schmp. 116,5°. ³³⁾

Zur Synthese von (LXXII) gingen wir vom 2,6-Dihydroxybenzaldehyd (XVIII) aus, der mit Bromessigsäuremethylester und Kaliumcarbonat in Aceton nach achtstündigem Kochen, Aufarbeitung und Destillation, den 2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure-methylester (LXVI)³⁴⁾ in gelben Plättchen gibt. Die freie 2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure (LXIX) kann man durch Verseifung von (LXVI) erhalten. Aber bessere Ausbeuten bekommt man über den 2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure-äthylester (LXVIII), der analog (LXVI) dargestellt wird. Durch Verseifung von (LXVIII) mit methanolischer KOH bei Raumtemperatur erhält man die Säure (LXIX) mit einem Schmp. von 182-183°, die von DATTATRAYA u.a.³⁶⁾ auf einem anderen Wege mit dem Schmp. 175° gefunden wurde. Aus (LXVI) erhält man durch achtstündiges Kochen mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton den 2-Formyl-3-benzyloxy-phenoxy-essigsäure-methylester (LXVII) in weißen Nadeln³⁴⁾. Der Ring-schluß von (LXVII) erfolgt durch 4-stündiges Kochen in einer methanolischen Mg-Magnesium-methylat-Lösung³⁷⁾ zum 4-Benzyloxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXX)³⁴⁾. Die Substanz wird

über eine Al_2O_3 -Säule nach BROCKMANN gereinigt und man erhält nach dem Umkristallisieren in Methanol (LXX) in weißen Plättchen. Hydriert man nun (LXX) mit einem 5 %igen Pd/Tierkohle-Katalysator in Methanol, so erhält man nach einer Hydrierungsdauer von 4 Stunden in 76 %iger Ausbeute den 4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXXII) in farblosen Nadeln von Schmp. $203-204^\circ$. Die Hydrierung geht nach der Spaltung des Benzyläthers nur äußerst langsam weiter, d.h. die Cumarilsäure wird vom 5 %igen Pd/Tierkohle -Kat. praktisch nicht hydriert.

Das gleiche Resultat, also die Bildung von (LXXII) erhielten wir zu unserem Erstaunen bei der Hydrierung mit dem PdO/BaSO_4 Kat. obwohl diese Hydrierung am Modell (LV) ohne weiteres bis zum Cumaran gegangen war. Ein Versuch der Hochdruckhydrierung von (LXXII) bei etwa 100 atm. u. Raumtemperatur mit PdO/BaSO_4 Katalysator ergab nach 4 Stunden Ausgangsprodukt. Offensichtlich muß die freie phenolische Gruppe, sobald die Benzylgruppe vom Katalysator abhydriert wurde, die weitere Hydrierung des Cumaronkernes verhindern (denn am Modell geht die Hydrierung ohne weiteres), indem sie etwa die aktiven Zentren des basischen Katalysators blockiert.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen wir bei einem Hydrierungsversuch von (LV) mit PtO_2 in Eisessig. Aber, wie man beim schlechteren Schmp. des Rohproduktes von $160-178^\circ$ ersieht, muß die Hydrierung auch noch an anderen Stellen des Moleküls erfolgt sein. Wahrscheinlich wurde dabei der Furanring reduktiv aufgespalten.⁸⁾

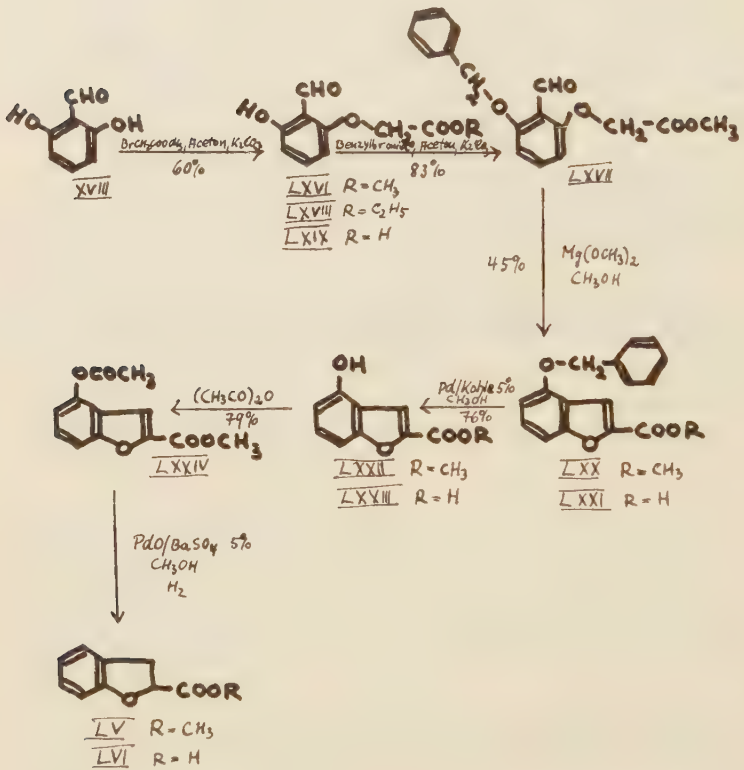
Verseift man (LXXII) mit 10 %iger wäßriger KOH bei Raumtemp., so erhält man die 4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure (LXXIII) vom Schmp. $229-231^\circ$ (Zers.).

Um die eventuell störende Gegenwart einer freien phenolischen Gruppe bei der Hydrierung zu verhindern, haben wir die Hydroxylgruppe von (LXXII) mit Essigsäure Anhydrid und Pyridin acetyliert (LXXIV) und die Substanz mit PdO/BaSO_4 Kat. in Methanol bei $45-51^\circ$ hydriert. Nach Aufnahme der berech-

neten Wasserstoffmenge wurde der Ansatz aufgearbeitet, und es wurde eine halbfeste Masse erhalten, die sich durch Aufkochen und Digerieren mit Petroläther in 2 Substanzen trennen ließ. Die eine ergab nach dreimaligem Umkristallisieren einen Schmp. von $202,5-203,5^{\circ}$ und war identisch mit (LXXII). D.h. durch Methanol als Lösungsmittel war Umesterung eingetreten. Die zweite bei der Hydrierung erhaltene Substanz wurde mit 10 %iger methanolischer KOH verseift und hatte nach dem Umkristallisieren und Sublimation im Wärme-Gradienten-Rohr einen Schmp. von $117-118^{\circ}$. Ein Misch-Schmp. mit der Substanz (LVI)³³⁾ ergab keine Depression. Andererseits war also eine Acetoxy-Gruppe des Moleküls bei der Hydrierung hydrogenolytisch als Essigsäure abgespalten worden.

Die Verbindung (LXX) ergab nach dem Verseifen mit 10 %iger methanolischer KOH die freie Säure (LXXI) mit dem Schmp. $187-189,5^{\circ}$.

Synthese der 4-Hydroxy-cumarilsäure.



EXPERIMENTELLER TEIL:

2-Methyl-4-[2-hydroxy-phenyl]-buten-(3)-61-(2) (VIII).

Die Reaktion wurde nach den Angaben von SMITH und RUOFF 17) durchgeführt:

25 g (0,17 Mol) Cumarin (VI), gelöst in 500 ml trockenem Äther, wurden in 2 Stunden bei Raumtemperatur zu einer Grignard-Lösung getropft, welche aus 54 g (0,38 Mol) Methyljodid, 9,7 g (0,4 Mol) Mg und 300 ml trockenem Äther hergestellt wurde. Jeder Tropfen der Cumarinlösung erzeugte in der Reaktionslösung einen gelben Niederschlag, der später weiß wurde. Die Mischung wurde eine Stunde unter Rückfluß gekocht und über Nacht stehenlassen. Dann wurde sie durch Einrühren in eine Lösung aus 200 ml 10 %iger Schwefelsäure und 250 g Eis zer-
setzt, und noch eine Stunde stehenlassen. Anschließend wurde die wäßrige Schicht ausgeäthert und der Äther mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb eine gelbe Substanz, die teilweise fest war. Sie wurde zur Trocknung auf einen Tonteller gegeben und in Chloroform (in dem angegebenen Petroläther war die Substanz unlöslich) umkristallisiert. Es wurde ein Schmp. von 136-137,5° anstatt der angegebenen 53-55° gefunden. Sehr schwach grüne FeCl_3 -Reaktion.

Analyse: 4,435 mg Substanz: 12,14 mg CO_2 , 3,17 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178,22) Ber.: C = 74,12 %, H = 7,92 %.

Gef.: C = 74,70 %, H = 7,99 %.

2,2-Trimethyl-7-hydroxy-ohromen (XIV) 18).

Zu einer Lösung von 9,5 g (50 mMol) 4-Methyl-7-Hydroxycumarin (XIII) in 160 ml trockenem Pyridin tropft man in etwa 45 Min. unter mechanischem Rühren und Eiskühlung eine aus 56 g (350 mMol) Methyljodid, 10 g Mg und 140 ml trockenem Äther hergestellte Grignard-Lösung. Dabei bildet sich ein Niederschlag, der teilweise wieder in Lösung geht. Zur besseren Durchmischung gibt man noch 230 ml trockenen Äther zu dem Reaktionsgemisch. Nun entfernt man die Kühlung und rührt 20 Stunden bei 20°. Anschließend wird die Reaktionsmasse langsam auf 300 g Eis gegossen und mit 200 ml HCl conc zersetzt. Die saure Lösung wird bis zur Sättigung mit NaCl versetzt und über Nacht stehenlassen. Dann filtriert man ab, trennt die ätherische Schicht ab und äthert die wäßrige Schicht 4mal aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit CaCl_2 getrocknet und der Äther und restliches Pyridin im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit Benzin gekocht und zwar so, daß etwa zweidrittel ungelöst bleiben. Man filtriert ab und aus dem abkühlenden Filtrat kristallisieren 3,1 g (30 % d.Th.) 2,2-Dimethyl-4-methyl-7-hydroxy-chromen aus. Nach Umkristallisieren in Benzin erhält man einen Schmp. von 130°.

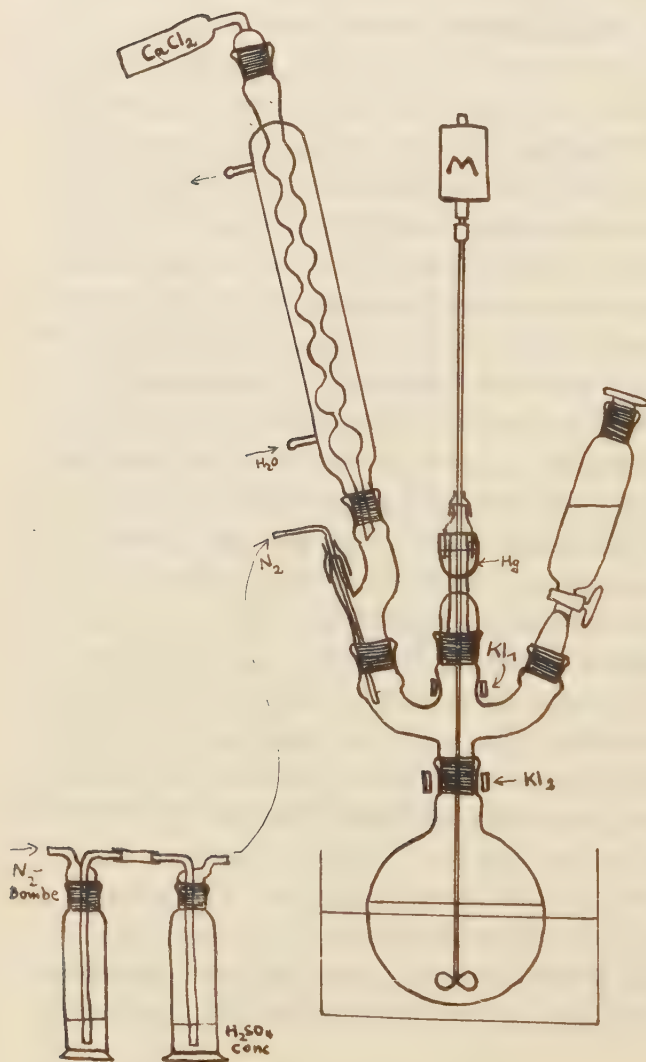
Der in Benzin unlösliche Anteil erweist sich nach Umkristallisieren in Methanol als Ausgangsprodukt.

2,6-Dimethoxy-benzaldehyd (XVII). 26)

In einen 1 l Rundkolben mit Anschützaufsatz, Rührwerk, Tropftrichter, Rückflußkühler und CaCl_2 -Rohr (s.Fig.1) gibt man 300 ml trockenen Äther (Na mindestens 48 Stunden vor Gebrauch des Äthers einpressen) und 64 g (0,4 Mol) reines Brombenzol (MERCK) und sorgt für Stickstoffatmosphäre. Man setzt nun die Klammer (Kl 2) mit dem Kolben etwa 3 cm tiefer, entfernt oben das Stickstoffeinleitungsrohr und hängt es in den tiefer gesetzten Kolben. Nunmehr gibt man unter gleichzeitigem Einleiten von Stickstoff möglichst schnell 6 g (0,86 g-Atom) dünnes (Größe etwa 3x3 cm) und gereinigtes Li-Blech, das man vorher auf einem Amboß unter Bedeckung mit wenig Paraffinöl zu dünnen Folien gehämmert hat und zur Reinigung vom Paraffinöl mit einer Pinzette 1.) in Petroläther und 2.) in absolutem Äther geschwenkt hat, in den Kolben. Anschließend wird das Stickstoffeinleitungsrohr wieder in die alte Lage gebracht und der Kolben wieder am Anschützaufsatz befestigt. Nach 3-5 Min. (ev. auch früher) setzt eine lebhafte Reaktion ein, die sich durch eine Trübung ankündigt und der Äther beginnt zu sieden. Von Zeit zu Zeit setzt man den Rührer langsam in Gang, um die Folien aufzulockern. Wurden die Folien nicht sauber vom Paraffinöl befreit, setzt die Reaktion nur langsam ein und verläuft unbefriedigend. Nach etwa einer halben Stunde läßt die Reaktion merklich nach und man kocht noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter langsamem Rühren. Der Kolben wird nun wieder tiefer gesetzt, das Stickstoffeinleitungsrohr wieder eingehängt und unter Stickstoffstrom 55 g mit CaCl_2 gut getrocknet und frisch destillierter Resorcin dimethyläther (XV) zugegeben.

Apparatur zur Darstellung von 2,6-Dimethoxy-benzaldehyd

Fig. 1



Man verschließt den Kolben nun mit einem Schliffstopfen und mischt gut durch vorsichtiges Umschwenken (dabei Schliffstopfen leicht lüften) und läßt 60 Stunden bei 20° stehen. Nach dieser Zeit haben sich mehr oder weniger zahlreiche Kristalle von 2,6-Dimethoxy-phenyllithium (XVI) an der Kolbenwand abgeschieden. Der Kolben wird nun wieder am Anschützaufsatz befestigt, Stickstoff eingeleitet und man läßt aus dem Tropftrichter langsam unter mechanischem Rühren eine Lösung von 54 g (0,4 Mol) N-Methylformanilid (HÖCHST) in 400 ml trockenem Äther zutropfen. Der Äther gerät dabei unter Umständen in schwaches Sieden. Anschließend kocht man noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter mechanischem Rühren und läßt dann abkühlen.

Man arbeitet nun vorteilhaft von hier ab 2 Ansätze obiger Mengenverhältnisse zusammen auf:

Man gießt den Inhalt zweier Kolben in 800 ml 2n H_2SO_4 , die sich in einem 5 ltr. Scheidetrichter befinden. Dabei fällt weißes LiOH in großen Mengen aus, das durch vorsichtiges Umschwenken des Scheidetrichters wieder in Lösung gebracht wird. Eventuell noch vorhandene, nicht umgesetzte Stücke an Li-Folie lösen sich dabei zum größten Teil auf. Die ätherische Schicht, die sich dabei deutlich erwärmt, wird gleich anschließend möglichst noch warm abgetrennt und durch eine Schicht von Baumwollmull filtriert, um gröbere Verunreinigungen wie restliche Li-Folie usw. abzutrennen. Die wäßrige Schicht wird noch zweimal mit je etwa 200 ccm Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge bleiben in einem 2 ltr. Erlenmeyerkolben über Nacht

Lösung mit CaCl_2 und filtriert. Anschließend wird etwa $5/4$ des Äthers abdestilliert und kann wieder verwendet werden. Der Rest des Äthers wird im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein braunes Öl, aus dem beim Stehenlassen über Nacht bei 20° erneut 2,6-Dimethoxy-benzaldehyd auskristallisiert. Man nutsch ab und wäscht mit wenig Äther nach. Das ölige Filtrat wird in Portionen zu je 100 ml bei 2 mm destilliert bei einer Ölbad-temp. bis 130° . Dabei gehen bei $60-100^\circ$ die nichtumgesetzten Ausgangsprodukte über. Der ölige Rückstand im Kolben wird anschließend noch heiß in ein Becherglas überführt und bleibt mindestens 48 Stunden bei 20° stehen. Dabei kristallisiert restlicher 2,6-Dimethoxy-benzaldehyd aus, der abgenutscht und mit wenig Äther gewaschen wird.

Die gesammelten kristallinen Anteile an 2,6-Dimethoxy-benzaldehyd wiegen 61 g, das sind 46 % d.Th., bezogen auf Resorcindimethyläther.

Unkristallisiert in Cyclohexan (45 g/900 ml) und filtriert im Heißwassertrichter erhält man weiße Nadeln (38 - 40 g) vom Schmp. $98 - 99^\circ$ (Schmp. $98 - 99^\circ$), die weiterverarbeitet werden.

2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII) ²⁶

Man gibt eine Lösung von 44 g (165 mmol) frisch sublimiertem AlBr_3 in 800 ml über P_2O_5 aufbewahrtm Schwefelkohlenstoff, in einen 2 ltr. Weithalskolben. Vorteilhafter löst man 2 Ampullen zu je 25 g AlBr_3 (RIEDEL) in 900 ml trockenem Schwefelkohlenstoff, rührt mit dem Glasstab gut um bis sich alles gelöst hat, entnimmt von dieser Lösung 800 ml und gibt

sie in den 2 ltr. Weithalskolben. Inzwischen erhitzt man am Rückfluß 9,2 g 2,6-Dimethoxy-benzaldehyd (XVII) in 300 ml über P_2O_5 getrocknetem Schwefelkohlenstoff zum Sieden und kocht, bis sich alles gelöst hat. Die 800 ml im Weithalskolben werden nun mit einem Metallrührer (den man sich vorteilhaft aus einer etwa 0,5 cm breiten Uhrfeder anfertigt), mit höchster Geschwindigkeit gerührt und dazu gibt man die siedende Lösung von 2,6-Dimethoxy-benzaldehyd in einem Guß. Die Mischung wird nun ohne Erwärmung eine halbe Stunde mit höchster Geschwindigkeit gerührt. Um ein Verspritzen der Lösung zu vermeiden, legt man ein in der Mitte mit einem Loch versehenes Rundfilter zum Durchführen des Rührerschaftes auf den Hals des Weithalskolbens. Nach einigen Min. bildet das dunkelrote Addukt einen harten Gummi an der Kolberwand. Anschließend wird der Schwefelkohlenstoff abdekantiert (der nach erneutem Aufbewahren über P_2O_5 wieder verwendet werden kann). Den dunkelroten Rückstand zersetzt man durch Zugabe von 200 g gestoßenem Eis und 300 ml 2n HCl. Man setzt nun den Metallrührer in langsamen Gang und rührt solange, bis der dunkelrote Rückstand zersetzt ist, d.h. bis sich alles zu einem gelben Niederschlag zersetzt hat. Dieser wird abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen.

Den Nutschenrückstand kristallisiert man in etwa 200 ml Wasser in einem 300 ml Erlenmeyer um. Dabei erhitzt man das Wasser zum Sieden, nimmt vom Drahtnetz und gibt das Rohprodukt dazu, schwenkt um und erwärmt auf dem Drahtnetz mit Tondreieck wieder zum Sieden. Nach etwa 3-5 Min. hat sich der größte Teil gelöst. Man dekantiert von den abgeschiedenen Harzen in ein Faltenfilter. Über Nacht kristallisiert die Substanz in gelben Kristallen aus. Diese werden filtriert und über $CaCl_2$ im Vakuum

Exsikkator getrocknet.

Man erhält etwa 4,4 g (58 % d.Th.) vom Schmp. 148 - 155° (F = 155 - 157°), die rein genug zum Weiterverarbeiten sind.

3-Carboxy-5-hydroxy-cumarin (XIX).²⁶⁾

Eine Mischung aus 21,6 g (0,208 Mol) über CaCl_2 getrockneter Malonsäure, 15 ml trockenem Pyridin und 10 Tropfen Anilin wird sorgfältig in einem 300 ml Erlenmeyerkolben unter Umrühren mit einem Glasstab auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Malonsäure gelöst ist. Dabei bleibt man mit der Wasserbadtemperatur so tief wie möglich, jedoch nicht über 60°. Anschließend nimmt man vom Wasserbad und gibt zur Lösung 14,4 g (0,104 Mol) 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII) und setzt das Rühren mit dem Glasstab fort bis die Lösung durchsichtig wird und orangerote Färbung annimmt. Man verschließt den Kolben und läßt 20 Stunden bei 20° stehen. Nun wird die Substanz mit 150 ml 2n HCl gut verrieben und abgenutscht. Der Rückstand wird mit 60 ml Wasser in einem kleinen Becherglas innig verrührt und abgenutscht. Zuletzt verrührt man diesen Rückstand gut mit 120 ml trockenem Äther, nutscht ab und trocknet den Rückstand im Vakuum Exsikkator über CaCl_2 .

Man erhält 15,6 g (72 % d.Th.) der gelben Säure, die rein genug zum Weiterverarbeiten ist. (F = 277° (Zers.)).

5-Hydroxy-cumarin (XX). 26)

In ein auf einem Drahtnetz stehenden 400 ml Becherglas mit mechanischem Rührwerk und Thermometer gibt man eine Mischung aus 8,4 g (41 mMol) 3-Carboxy-5-hydroxy-cumarin und 120 ml 10 %iger wäßriger Natrium-pyrosulfitlösung ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) hinzu und erwärmt mit freier leuchtender Flamme unter raschem mechanischem Rühren. Man rührt 25 Min. bei einer Temp. der Lösung von 75 - 80°. Sobald am Anfang die Temp. etwa 60° erreicht hat, setzt starkes Schäumen ein (CO_2 -Abspaltung). Man gibt dann sofort einen Tropfen Silicon-Antischaummittel dazu. Anschließend kocht man noch eine halbe Min. auf und gibt noch 90 ml einer 50 %igen wäßrigen KOH in dünnem Strahl hinzu. Die rote Lösung wird nun noch 10 sec. aufgekocht und nachfolgend mit Eiswasser auf etwa 5° abgekühlt. Nun gibt man tropfenweise unter gutem Umrühren mit dem Glasstab und Eiskühlung 120 ml conc HCl hinzu und läßt den gebildeten Niederschlag noch eine halbe Stunde bei 20° stehen, nutscht ab und wäscht einmal mit 40 ml Wasser nach. Man erhält etwa 4,4 g (56 % d.Th.) vom Schmp. 200-210° (F=228-229°).

Das erhaltene rohe 5-Hydroxy-cumarin ist, für unsere Zwecke nicht genügend rein. Da das Umkristallisieren in Wasser zu verlustreich ist, wendet man vorteilhaft folgendes Verfahren an:

5 gr rohes fein gepulvertes 5-Hydroxy-cumarin werden etwa 10 Min. in 700 ml Chloroform am Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Dann gibt man Aktivkohle hinzu und kocht weitere 5 Min. Anschließend wird heiß durch ein Faltenfilter filtriert. Die 700 ml Chloroform werden nun im Vakuum bei niedriger Wasserbadtemperatur auf etwa 100 ml eingedampft und das ausgefallene,

fast rein weiße 5-Hydroxy-cumarin vom Schmp. 224-227° (F=227°) abfiltriert.

Die restlichen 100 ml werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand ist nach einmaligem Umkristallisieren in Chloroform ebenfalls verwendbar. Die Gesamtausbeute an verwertbarem Produkt beträgt nicht mehr als 3 gr.

5-Acetoxy-cumarin (XXI) ²¹⁾.

2 g (9,8 mMol) gereinigtes 5-Hydroxycumarin werden in 20 ml Essigsäure Anhydrid gelöst und 0,6 ml trockenes Pyridin zugegeben. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß auf dem Ölbad und zieht anschließend das Essigsäureanhydrid auf dem kochenden Wasserbad im Vakuum ab. Es hinterbleibt ein zähes braunes Öl, das zur vollständigen Entfernung des Essigsäureanhydrids mit 5 ml Methanol versetzt und noch etwa 5 Min. gekocht wird. Darauf dampft man den gebildeten Ester und das überschüssige Methanol im Vakuum ab, bis das Öl zu einer festen Substanz erstarrt.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus etwa 250 - 300 ccm Cyclohexan erhält man 1,6 g (64 % d.Th.) 5-Acetoxy-cumarin von genügender Reinheit. (F = 88-89°).

2,2 -Dimethyl-5-hydroxy-ochromen (XXII).

Zu einer aus 17 g (0,12 Mol) Methyljodid, 3 g Mg (0,12 Mol) und 160 ml trockenem Äther hergestellten Grignard-Lösung, läßt man in 15 Min. bei 20° unter mechanischem Rühren eine Lösung von 2,0 g (9,8 mMol) 5-Acetoxy-cumarin in 120 ml

trockenem Äther zutropfen. Es bildet sich zunächst ein gelber Niederschlag, der sich mit fortschreitender Reaktion weiß färbt. Man kocht nun 6 Stunden unter mechanischem Rühren und Rückfluß-Kühlung. Anschließend kühlt man das Reaktionsgemisch mit Eis/Kochsalz-Gemisch und zersetzt es durch Einrühren von 240 ml einer auf 0° abgekühlten 20 %igen NH_4Cl -Lösung. Man trennt die ätherische Schicht ab und äthert die wäßrige Phase noch 3mal aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung entsäuert und 1mal mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung trocknet über Nacht über CaCl_2 und wird sodann filtriert und auf dem Wasserbad im Vakuum eingedampft.

Es hinterbleibt ein zähes rotbraunes Öl. Dieses Öl destilliert man im Kugelrohr bei 120-135°/2 mm. Dabei geht ein schwach gelbes Öl über, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Ausbeute: 900 mg (53 % d.Th.). Nach Umkristallisieren in Ligroin erhält man das 2,2 -Dimethyl-5-hydroxy-chromen in langen und breiten Nadeln vom Schmp. 132 - 134°.

Mit FeCl_3 in Methanol: sehr schwache Grünfärbung.

Analyse: 4,226 mg Substanz: 11,71 mg CO_2 , 266 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (176,21) Ber.: C = 74,97 %, H = 6,87 %

Gef.: C = 75,62 %, H = 7,04 %.

UV-Absorption: Kurve 1.

λ_{max} 225 m μ , log ϵ 4,54.

λ_{min} 244 m μ , log ϵ 3,20.

λ_{max} 276 m μ , log ϵ 3,93.

Wird das zähe rotbraune Öl eines derartigen Ansatzes mit 80 ml Ligroin etwa 10 Min. gekocht und filtriert, so fällt sofort nach der Filtration ein farbloses Öl aus. Beim Stehenlassen

über Nacht hat sich das Öl quantitativ abgeschieden und es wird eine klare Lösung abdekantiert. Diese Lösung wird im Vakuum abgedampft und zurück bleiben etwa 20 - 30 mg einer weißen kristallinen Substanz vom Schmp. 128,5 - 131,5°.

Der gleiche Versuch wurde mit einer Reaktionszeit von 11 Stunden unternommen, jedoch mit dem gleichen Resultat.

Ein dritter Versuch mit ebenfalls den gleichen Mengenverhältnissen, jedoch 43 Stunden Reaktionszeit ergab nur noch ein gelbes Öl, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

2,2 -Dimethyl-5-hydroxy-chroman (XXIII).

500 mg (8,4 mMol) 2,2'-Dimethyl-5-hydroxy-chromen (XXII) werden in 50 ml Methanol gelöst, 100 mg eines 5 %igen Pd/Tierkohlekatalysators zugegeben und bei 20° in einer Schüttelbirne mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten 72 ml Wasserstoff in etwa 5-10 Min. bleibt die Wasserstoff-Aufnahme stehen. Man filtriert und dampft das Methanol im Vakuum auf dem Wasserbade ab. Der farblose ölige Rückstand wird in einem Kugelrohr bei 120-135°/2 mm destilliert. Dabei geht ein schwach gelbes Öl über, das nach kurzer Zeit kristallin erstarrt.

Umkristallisiert in Benzin/Benzol = 1:1 erhält man 410 mg = 82 % d.Th. 2,2 -Dimethyl-5-hydroxy-chroman vom Schmp. 121-122° in farblosen rhombischen Plättchen.

Analyse: 4,360 mg Substanz: 11,85 mg CO₂, 3,1 mg H₂O.

C₁₁H₁₄O₂ (178,22) Ber.: C = 74,13 %, H = 7,92 %.

Gef.: C = 74,17 %, H = 7,96 %.

2-Methyl-4-[2,6-dihydroxy-phenyl]-buten-(3)-ol-(2) (XXIV).

3,6 g (22,2 mMol) 5-Hydroxy-cumarin (XX) werden in 62 ml trockenem Pyridin gelöst und unter mechanischem Rühren läßt man das aus 2,3 g (0,156 Mol) CH_3J , 4,1 g (0,17 Mol) Mg und 56 ml trockenem Äther hergestellte Grignard-Reagenz in etwa 45 Min. bei 20° zutropfen. Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der teilweise wieder in Lösung geht. Ist die Zugabe des Grignard-Reagenz beendet, verdünnt man das Reaktionsgemisch noch durch Zugabe von 100 ml trockenem Äther. Nun rührt man mechanisch 24 Stunden bei 20° . Anschließend zersetzt man die Grignardverbindung durch Einrühren des Reaktionsgemisches in eine Mischung aus 120 g fein gestoßenem Eis und 80 ml conc HCl. Zur besseren Trennung der Äther und Pyridin/Wasser Phase sättigt man das Reaktionsgemisch mit NaCl und läßt eine halbe Stunde stehen. Nun trennt man die Ätherphase ab und äthert die wäßrige Phase noch 5mal aus. Die Ätheranteile werden vereinigt, einmal mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Man filtriert und dampft den Äther und noch darin enthaltenes Pyridin im Vakuum ab. Es hinterbleibt eine gelbe honigartige Substanz, die bald glasartig erstarrt. Dieses Rohprodukt wird in Chloroform gelöst und an einer Säule $\varnothing$ 2 cm, 15 cm hoch von Al_2O_3 nach Brockmann gereinigt. Anschließend wird die durchgelaufene Chloroformlösung im Vakuum abgesaugt. Es hinterbleibt eine schlecht kristallisierende gelbweiße Substanz. Diese wird nun etwa 15 Min. mit 250 ml Ligroin gekocht und heiß filtriert. Über Nacht fallen etwa 200 mg weiße Nadeln aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren in Ligroin erhält man 50 mg (1,1 % d.Th.) weiße Nadeln vom Schmp. $158-159,5^\circ$.

Mit FeCl_3 in Methanol sehr schwache Grünfärbung.

Analyse: 4,607 mg Substanz: 11,45 mg CO_2 , 2,49 mg H_2O

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (194,22) Ber.: C = 68,02 %, H = 7,26 %

Gef.: C = 67,83 %, H = 6,05 %.

UV-Absorption: Kurve 2.

λ_{max} 216 m μ , $\log \epsilon$ 4,10.

λ_{min} 252 m μ , $\log \epsilon$ 2,73.

λ_{max} 275 m μ , $\log \epsilon$ 3,38.

2-Acetyl-cumaron (XLVII).^{27,28)} x)

49 g (0,4 Mol) frisch destillierter Salicylaldehyd (XLIII) werden in 60 ml absolutem Äthanol gelöst und unter Rühren 56 g (0,4 Mol) frisch entwässertes, feingepulvertes K_2CO_3 dazugegeben. Man rührt gerade so rasch, daß das in Portionen zugegebene K_2CO_3 nicht zu einem harten Klumpen erstarrt, sondern stets einen zähen Brei bildet. Nach Zugabe des K_2CO_3 erwärmt man im Ölbad unter langsamem Rühren 15 Min. auf 50° . Das Gemisch wird dabei kräftig gelb. Man gibt nun in dünnem Strahl 41 g (0,4 Mol) Chloraceton hinzu. Die Temp. des Reaktionsgemisches darf 50° nicht wesentlich überschreiten, eventuell wird mit Wasser gekühlt.

x) Herrn Dr. O. H u b e r danke ich für die Angabe dieser er-
giebigen und einfachen Vorschrift.

Man rührt noch 30 Min., dabei wechselt die Farbe von gelb nach hellbraun. Danach wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in 250 ml Wasser eingegossen. Die wäßrige Lösung wird dreimal ausgeäthert und die Ätherlösung mit CaCl_2 getrocknet. Der Äther abgedampft und der Rückstand mit einem Säbelkolben im Vakuum destilliert. Die Substanz geht nach einem Vorlauf von nichtumgesetztem Salicylaldehyd bei $136^\circ/11$ mm über. Nach dem Umkristallisieren aus Benzin mit Kohlezusatz werden 44,8 g (70 % d.Th.) vom Schmp. $71-72^\circ$ erhalten (76° 27); $71-72^\circ$ 37).

2-Acetyl-cumaran (XLVIII) 27).

4,0 g (25 mMol) 2-Acetyl-cumaron (XLVII) werden in 50 ml Aceton gelöst, 1,0 g eines 5 %igen PdO/BaSO_4 Katalysators³²⁾ zugegeben und bei $40-44^\circ$ in einer Schüttelbirne unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen (Dauer etwa 14 h), vom Katalysator abfiltriert und das Aceton im Vakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein farbloses Öl von starkem Geruch, das man im Vakuum destilliert. (Ausbeute 3,1 g = 78 % d.Th.).

Destilliert im Kugelrohr: $140-145^\circ/20$ mm, $n_D^{22} = 1,5445$
($n_D^{22} = 1,5470$).

2-Acetyl-cumaran-semicarbazon.

1,0 g (9 mMol) Semicarbazid-Chlorhydrat und 1,5 g (18 mMol) Natriumacetat werden in 10 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 1,0 g (9 mMol) 2-Acetyl-cumaran (XLVII) in 10 ml Äthanol dazu-

gegeben. Man erhitzt auf dem Wasserbad zum Sieden und gibt dann tropfenweise Wasser hinzu bis zur beginnenden Trübung und kocht 5 Min. Läßt über Nacht stehen, filtriert anschließend den gebildeten Niederschlag ab und wäscht mit Wasser nach.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol schmilzt das Semicarbazon bei 195-196° unter Zersetzung.³⁸⁾

2-Hydroxy-isopropyl-cumaron (XLIX).

Eine Lösung von 70 g (0,4 Mol) 2-Acetyl-cumaron (XLVII) in 750 ml trockenem Äther gibt man unter schnellem Zutropfen und mechanischem Rühren zu einer mit Eis/Kochsalz gekühlten ätherischen Methylmagnesiumjodidlösung^{x)}. Nach dem Zutropfen wird noch eine halbe Stunde auf dem Wasserbad unter mechanischem Rühren gekocht. Man kühlt mit Eiswasser und zersetzt den gebildeten Niederschlag durch langsames Einrühren in eine Mischung aus 1200 g fein gestoßenem Eis, 250 g NH_4Cl und 500 ml Wasser. Das Ganze überführt man in einem Scheidetrichter, trennt die ätherische Schicht ab, und äthert die Ammonchlorid-Lsg. 3mal mit je etwa 300 ml Äther aus. Die Ätherauszüge werden vereint und durch ein Faltenfilter filtriert. Der Äther wird im Vakuum abgezogen.

Der ölige Rückstand wird mit einer Lösung von 5,0 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 7,5 g Na-Acetat in 200 ml Methanol in der Kälte versetzt und bleibt über Nacht stehen.

Um eine bessere Trennung des entstandenen Niederschlages vom gelösten 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron zu erreichen, gibt man 100 ml Methanol dazu, schüttelt fest und kühlt noch eine Stunde im Eisschrank. Anschließend wird filtriert. Es bilden sich etwa

5-6 g 2-Acetyl-cumaron-semicarbazon.

Das alkoholische Filtrat wird nun im Vakuum abgedampft (Badtemp. nicht über 50°). Der Rückstand wird in 500 ml Äther gelöst, dabei scheiden sich noch vorhandene Salze und überschüssiges Semicarbazid ab und filtriert durch ein Faltenfilter. Die ätherische Lösung wird 3mal mit je 100 ml 2n NaHCO_3 -Lsg. entsäuert und 1mal mit Wasser gewaschen.

Die ätherische Lösung wird über Nacht mit trockenem K_2CO_3 getrocknet. Filtriert und der Äther im Vakuum abgedampft.

Es hinterbleiben 62 g = 80 % d.Th. eines gelben zähen Öles, das nach kurzer Zeit erstarrt. Man kristallisiert in etwa 200 ml Petroläther und wenig Aktivkohle um und erhält weiße Nadeln von begamottähnlichem Geruch und dem Schmp. $55-57^{\circ}$ 29).

x) Darstellung der Methylmagnesium-Lösung.

Zu 15 g Mg und einem Körnchen J2 als Katalysator läßt man nach und nach ein Gemisch von 77 g CH_3J und 250 ml trockenem Äther zufließen und zwar gibt man das erste Viertel der ätherischen Lösung in einem Schuß und den Rest so langsam, daß die ätherische Lsg. in schwachem Sieden bleibt. Nach Zugabe der CH_3J -Lsg. kocht man noch 30 Min. auf dem Wasserbad, läßt abkühlen und dekantiert vom nichtgelösten Mg ab.

Analyse: 4,499 mg Substanz: 12,45 mg CO_2 , 2,88 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (176,21) Ber.: C = 74,97 % H = 6,86 %

Gef.: C = 75,52 % H = 7,16 %

UV-Absorptionen: Kurve 3.

λ_{max} 253 m μ , $\log \epsilon$ 3,95

λ_{min} 264 m μ , $\log \epsilon$ 3,59.

λ_{max} 276 m μ , $\log \epsilon$ 3,71.

$\lambda_{\min}$ 280 m μ , $\log \epsilon$ 3,46.

$\lambda_{\max}$ 283 m μ , $\log \epsilon$ 3,74.

2-Hydroxy-isopropyl-cumaron-phenylurethan.

1,0 g (6 mMol) 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron (XLIX) werden kalt in 1,25 g (10 mMol) (= 0,95 ml) Phenylisocyanat gelöst. Als Katalysator gibt man eine Spur wasserfreies K_2CO_3 hinzu und läßt 24 Stunden bei 20° stehen. Das Gemisch erstarrt dabei zu einer harten kristallinen Masse. Diese wird pulverisiert, mit wenig Benzol verrührt und filtriert.

Das Reaktionsgemisch besteht aus 2 Substanzen: a) Dem in Ligroin gut löslichen Phenylurethan des 2-Hydroxy-isopropyl-cumarons, b) dem in Ligroin schwerlöslichen Diphenylharnstoff. Man trennt beide durch Kochen des feingepulverten Reaktionsproduktes in Ligroin und filtriert heiß. Im Filtrat kristallisiert das Phenylurethan des 2-Hydroxy-isopropyl-cumarons mit einem Schmp. von 119-121° (Zers.) aus.

Analyse: 4,353 mg Substanz:	0,301 ml N_2
$C_{18}H_{17}O_3N$ (295,32)	Ber.: N = 4,74 %
	Gef.: N = 5,36 %

Mit p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin bildete das 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron keinen Ester.

2-Isopropenyl-cumaron (L) ³¹⁾.

7,0 g (44,3 mMol) 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron (XLIX) werden 1/2 Stunde in 4,5 g Essigsäure Anhydrid auf dem Ölbad gekocht. Man läßt abkühlen und schüttelt mit einer Lösung von 10 g K_2CO_3

in 25 ml Wasser und läßt über Nacht stehen. Darauf äthert man die wäßrige Schicht 3mal aus und trocknet den Äther über Nacht mit CaCl_2 . Verdampft den Äther im Vakuum und destilliert das zurückbleibende Öl im Kugelrohr: $70 - 80^\circ/2 \text{ mm}$, $n_D^{20} = 1,5998$.

Bei mehrwöchiger Aufbewahrungszeit erstarrt die Substanz zu einem klar durchsichtigen Kunstharz.

2-Hydroxy-isopropyl-cumaran (II).

4,0 g (22,7 mmol) 2-Hydroxy-isopropyl-cumaron (XLIX) werden in 80 ml Methanol gelöst, 2 g 5 %iger Pd/Tierkohle Katalysator hinzugegeben und in einer Schüttelbirne bei 20° mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten 570 ml Wasserstoff in etwa 4 1/2 Stunden wird vom Katalysator abfiltriert und das Methanol im Vakuum abgedampft. Es hinterbleiben 3,3 g eines farblosen stark riechenden Öles (82 % d.Th.).

Destilliert im Kugelrohr: $75-95^\circ/2 \text{ mm}$ $n_D^{20} = 1,5398$

Phenolreaktion mit FeCl_3 in Methanol: negativ

Analyse: 5,347 mg Substanz: 14,54 mg CO_2 , 3,58 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178,22) Ber.: C = 74,17 % H = 7,92 %

Gef.: C = 74,21 % H = 7,49 %

Das 2-Hydroxy-isopropyl-cumaran bildete mit 2,4-Dinitrobenzoylchlorid keinen Ester und mit Phenylisocyanat kein Phenylurethan.

2-Isopropenyl-cumaran (LII) ²⁷⁾.

6,0 g (34 mmol) 2-Hydroxy-isopropyl-cumaran (LI) werden mit einer Lösung von 300 mg p-Toluolsulfonsäure in 90 ml wasserfreiem Benzol vereinigt und 3 Stunden unter N_2 -Atmosphäre gekocht. Man läßt abkühlen und gießt die Lösung in 500 ml Wasser. Trennt die wäßrige Phase ab und schüttelt sie noch 2mal mit wenig Benzol aus. Die Benzolauszüge werden vereinigt, mit 100 ml 2n $NaHCO_3$ -Lsg. entsäuert und mit $CaCl_2$ getrocknet. Anschließend wird filtriert und das Benzol im Vakuum abgedampft. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert: 60-65°/0,4 mm $n_D^{20,5} = 1,5255$

Es geht ein farbloses dünnes Öl über (Ausbeute ca 600 mg = 10 % d.Th.) Farbreaktion mit Tetranitromethan: rotbraun.

Die Hauptmenge des Destillats ging bei 75-95°/0,4 mm über und erwies sich als Ausgangsprodukt.

Eine Br-Zahl nach Kaufmann ergab einen Gehalt von 86 % an 2-Isopropenyl-cumaron.

Brom-Zahl der Fraktion $n_D^{20,5} = 1,5255$:

Einwaage: 0,050 g

Blindwert: 16,80 ml $n/10$ $S_{2O_3}^{2-}$ -Lsg.

Titriert: 11,60 ml $n/10$ $S_{2O_3}^{2-}$ -Lsg. ($F=1,033$)

Brom-Verbrauch: 16,8-11,6=5,20x F =5,372 ml

Die 50 mg Substanz lagern 5,372x0,01269= 0,068 g J_2 an.

1 Mol reine Substanz lagert 253,8 g J_2 an

1 Mol der untersuchten Substanz lagert 217,6 g J_2 an.

253,8 : 217,6 = 100:x, x = 85,7 %.

Die untersuchte Substanz besteht zu etwa 86 % aus wasserabgespaltenem Produkt.

2-Formyl-phenoxy-essigsäure-methylester (LIII)³⁾.

Eine Lösung aus 24 g (0,197 Mol) Salicylaldehyd (XLIII) und 36 g (0,235 Mol) Bromessigsäuremethylester werden in 800 ml trockenem Aceton gelöst und 100 g (0,753 Mol) trockenes fein gepulvertes K_2CO_3 zugegeben. Anschließend wird 8 Stunden unter Rückfluß und mechanischem Rühren gekocht, heiß abgenutscht und der Nutschenrückstand 2mal mit Aceton gewaschen. Die Acetonanteile werden vereinigt und im Vakuum abgedampft. Es hinterbleiben 22,8 g (95 % d.Th.) eines gelben Öles, das nach 2-3 Stunden kristallin erstarrt, um 45° schmilzt und genügend rein zum Weiterverarbeiten ist (Schmp. $55-56^{\circ}$).

Cumaron-2-carbonsäure-methylester (LIV).

24 g (0,196 Mol) Salicylaldehyd (XLIII) und 40 g (0,258 Mol) Bromessigsäureester werden in trockenem Aceton gelöst und 100 g (0,72 Mol) trockenes fein gepulvertes K_2CO_3 zugegeben. Anschließend wird 8 Stunden am Rückfluß unter mechanischem Rühren gekocht. Man filtriert heiß und wäscht das auf dem Filter befindliche K_2CO_3 2mal mit Aceton. Die Acetonanteile werden vereinigt und im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein gelbes Öl, aus welchem nichtumgesetzter Bromessigester und Salicylaldehyd mit Wasserdampf abgeblasen werden. Das zurückbleibende Öl wird mit Äther aufgenommen, der Äther mit 10 %iger NaOH ausgeschüttelt und mit $CaCl_2$ getrocknet, filtriert und im Vakuum abgedunstet.

Es hinterbleibt roher 2-Formyl-phenoxyessigsäure-äthylester (XVI) als gelbes Öl, das in einer Eis/Kochsalzmischung kristallin erstarrt. Ausbeute 90 % d.Th.

2 g Mg und 70 ml absolutes Methanol gibt man in einen mit Rückflußkühler und Rührwerk versehenen Dreihalskolben. Nach kurzer Zeit beginnt bei stillstehendem Rührer das Methanol zu sieden. Sobald die Reaktion und das Sieden abklingen (Dauer etwa 2 Stunden) setzt man das Rührwerk in Betrieb und kocht noch etwa 3 Stunden auf dem Ölbad, bis kein metallisches Mg mehr vorhanden ist. Es hat sich dann eine grauweiße gelatinöse Masse gebildet³⁵⁾. Dazu gibt man nun 2,5 g (11,9 mmol) des obigen 2-Formyl-phenoxy-essigsäure-methylesters (LIII) und kocht weitere 4 Stunden unter mechan. Rühren. Man läßt abkühlen zuletzt in Eis/Kochsalz-Gemisch und versetzt unter Rühren bei 0-5° mit 40 ml 2n Salzsäure und 40 g Eis. Nun wird filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Man erhält dabei den Cumaron-2-carbonsäure-methylester mit einem Schmp. von 50-52°, der genügend rein zur Weiterverarbeitung ist. (Ausbeute 68 % d.Th.).

Cumaron-2-carbonsäure-methylester (LV) ^{33,34)}.

500 mg Cumaron-2-carbonsäure-methylester (LV) werden in 30 ml Aceton gelöst. 500 mg eines 5 %igen Pdo/BaSO₄ Katalysators³²⁾ zugeben und bei 41-45° in einer Schüttelbirne unter Wasserstoff bei Normaldruck geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (Dauer etwa 9 Stunden) wird die Hydrierung abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Aceton im Vakuum verjagt. Das hinterbleibende Öl wird im Kugelrohr destilliert bei 80-100/0,2 mm. Man erhält 395 mg (78 % d.Th.) eines farblosen ziemlich stark riechenden Öles, $n_D^{20} = 1,5331$. Ein mit Methanol als Lösungsmittel und gleichen Mengenverhältnissen durchgeführter Versuch ergab das gleiche Resultat.

Cumaran-2-carbonsäure (LVI) 33,34).

Die Lösung von 1,0 g (5,7 mmol) Cumaran-2-carbonsäure-methylester (LV) in 8 ml 8 %iger methanolischer KOH (9,6 mmol) bleibt über Nacht bei 20° stehen. Nun gibt man zur Lösung des teilweise ausgefallenen Na-Salzes der Säure noch 6 ml Wasser hinzu, filtriert von geringen Verunreinigungen ab und dampft die Lösung ein bis auf 3-5 ml. Dann wird mit 6 n HCl angesäuert und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Man wäscht mit Wasser nach und trocknet im Vakuum-Exsikkator über CaCl₂.

Man erhält 650 mg (71 % d.Th.) an roher Säure vom Schmp. 110-113°, der nach Unkristallisieren in Wasser auf 116-117° steigt (Schmp. 116,5°).

2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron (LIX) 13).

Man erhitzt 75 ml 10 %ige wässrige KOH (0,134 Mol) und 25 ml Methanol zum Sieden und gibt unter mechanischem Rühren 25 g (0,127 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-formyl-benzoesäure-methylester (LVIII) hinzu. Sobald sich alles gelöst hat, gibt man in einem Guß 15 ml (0,18 Mol) Chloraceton hinzu und kocht insgesamt 15 Min. unter mechanischem Rühren und Rückflußkühlung auf dem Ölbad. Nach 5 Min. sowie nach 10 Min. Siedezeit gibt man noch je 2,5 ml 10 %ige wässrige KOH hinzu. Mit fortschreitender Reaktion wird die Lösung von abgeschiedenem KCl zunehmend trüber. Nach beendeter Reaktion wird sofort das Methanol und überschüssiges Chloraceton im Vakuum abgedampft. Dabei fällt das 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron als plastische Masse aus. Nach Unkristallisieren aus etwa 400 ml Äthanol besitzt die Substanz

einen Schmp. von 150-160°, der durch Umlösen aus etwa 1 ltr Methanol auf 174-5° stieg (12,2 g, 41 % d.Th.). Die Analysenprobe schmolz bei 177-179°.

Phenolreaktion mit FeCl_3 in Methanol/Wasser: rotviolett.

2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron-semicarbazon.

1,0 g (9 mMol) Semicarbazid-Chlorhydrat und 1,5 g (18 mMol) Natriumacetat werden in 10 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 1,0 g (4 mMol) 2-Acetyl-4-hydroxy-carbomethoxy-cumaron (LIX) in 100 ml Methanol dazugegeben. Man kocht 25 Min. auf dem Wasserbad, filtriert anschließend den gebildeten Niederschlag ab und wäscht mit Wasser nach.

Aus Pyridin kristallisiert das Semicarbazon mit einem Schmp. von 242-244°.

Analyse: 4,459 mg Substanz: 0,557 ml N_2 .

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}_3$ (291,26) Ber.: N = 14,43 %

Gef.: N = 14,19 %.

2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaron (LX).

15 g (64 mMol) 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron (LIX) werden in 150 ml 10 %iger KOH (0,27 Mol) gelöst und 15 Min. auf dem Ölbad unter mechanischem Rühren gekocht. Nach 3-4 Min. hat sich alles gelöst und man erhält eine dunkelrote klare Lösung. Nach beendeter Reaktion wird mit der gleichen Menge Eiswasser verdünnt und von den Verunreinigungen abfiltriert. Das Filtrat wird nun mit Eiswasser gekühlt und mit eisgekühlter 2n HCl angesäuert. Dabei bildet sich ein feiner gelber Nieder-

schlag, der nur schwer zu filtrieren ist. Man filtriert, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuum-Exsikkator über CaCl_2 . (Ausbeute 13 g = 86 % d.Th.). Durch Umkristallisieren aus Tetrahydrofuran/Wasser=1:1 erhält man schwach gelbe Nadeln, die bei $229-231^\circ$ unter Zersetzung schmelzen. Phenol-Nachweis mit FeCl_3 in Methanol/Wasser ergibt eine rotviolette Färbung.

Analyse: 4,388 mg Substanz: 9,63 mg CO_2 , 1,50 mg H_2O
 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_5$ (220,17) Ber.: C = 60,00 %, H = 3,66 %.
Gef.: C = 59,89 %, H = 3,83 %.

2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI).

a) Man mischt 2 g 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaron (LX) mit Natur-Cu-Pulver im Verhältnis 1:1 und erhitzt in einem Kugelrohr bei 14 mm Druck auf $160-180^\circ$. Dabei sublimiert das 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron unter Decarboxylierung. Vorteilhaft sublimiert man unter Zwischenschaltung einer Glasfritte. Rohausbeute 30-35 % d.Th.

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man gelbe Plättchen vom Schmp. $179-181^\circ$.

Analyse: 4,335 mg Substanz: 10,71 mg CO_2 , 1,76 mg H_2O .
 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ (176,16) Ber.: C = 68,12 %, H = 4,58 %
Gef.: C = 67,42 %, H = 4,54 %.

Die versuchte Decarboxylierung in Chinolin mit Cu-Pulver ergab wegen der sich bildenden großen Harzmengen kein befriedigendes Resultat.

b) Decarboxylierung durch schmelzender Substanz und sofortige Destillation (Siedeverzug):

Bessere Resultate erhält man durch folgendes Verfahren:

Das 2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaron (LX) schmilzt unter Abspaltung von CO_2 und geht dabei sehr rasch in das 2-Acetyl-4-

hydroxy-cumaron über. Die anschließende Destillation im Kugelrohr gibt aber nur sehr schlechte Ergebnisse, da die Verharzung der Substanz schneller voranschreitet als die Destillation. Man kann nun diese Schwierigkeit wie folgt umgehen:

Auf einem 50-100 ml Rundkölbchen mit langem weitem Hals befindet sich ein Gummistopfen, in dem sich ein Glasrohr mit Hahn zum Anschluß an die Ölpumpe und ein zweites Glasrohr mit Hahn zum Ableiten des freiwerdenden CO_2 befinden.

Man gibt nun in das Kölbchen etwa 1 g der gut gereinigten Ausgangssubstanz mit einigen synthetischen Siedesteinchen ^{x)}. Der Hahn für das CO_2 ist geöffnet, der Hahn zur Pumpe ist geschlossen. Die Substanz wird nun bis zum Schmelzpunkt erhitzt, dabei spaltet sie CO_2 ab, das durch den offenen Hahn entweicht. Ist die CO_2 -Entwicklung fast abgeklungen, wird die Ölpumpe eingeschaltet. Zeigt das Manometer das gewünschte Vakuum wird es abgeschaltet und der CO_2 -Hahn geschlossen. Dann wird der Hahn zur Pumpe geöffnet. Nach kurzer Zeit erfolgt ein Siedeverzug. Die decarboxylierte Substanz destilliert dabei in den Hals und erstarrt dort sofort an den kalten Wänden. Sie wird später mit einem Spatel entfernt.

Ausgangsprodukt vom Schmp. $229-231^\circ$ liefert ein Decarboxylierungsprodukt vom Schmp. $177-179^\circ$ in einer Ausbeute von etwa 50 % d.Th. Nachteilig ist, daß sich die Methode nur für Mengen bis zu 1 gr eignet.

c) Aus 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII) und Chloraceton:
In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rührwerk löst man 7 g (51 mmol) 2,6-dihydroxy-benzaldehyd in 20 ml absolutem Äthanol. Daraufhin

x) Hersteller: Fa. J.C.Pöhlath, Zell a/Main, Marktpl.82.

wird mehrere Min. Stickstoff durch die Apparatur geleitet, um die Luft vollständig zu verdrängen. Anschließend setzt man die Apparatur unter Stickstoffüberdruck und gibt 14,0 g wasserfreies K_2CO_3 in den Kolben und rührt 2 Stunden bei 20° unter N_2 -Atmosphäre, damit sich das goldgelbe K-Salz des 2,6-Dihydroxybenzaldehyds bildet, wobei das Gemisch zähflüssiger wird. Wurde nicht unter vollkommenem Luftabschluß gearbeitet, so wird das Gemisch durch Harzbildung braun.

Nach Ablauf der Reaktionszeit versetzt man das Reaktionsgemisch, wiederum unter Stickstoffüberdruck mit 5 ml = 5,6 g = 60 mmol Chloraceton. Nun rührt man langsam 14 Stunden bei 20° unter Stickstoffatmosphäre. Anschließend verdünnt man das Reaktionsgemisch mit 20 ml Äthanol und rührt es sofort in dünnem Strahl in eine Lösung aus 50 ml HCl conc und 150 ml Wasser ein. Hierbei ist das carbonathaltige Reaktionsgemisch nicht allzulange der Luft auszusetzen, sondern rasch, jedoch so, daß noch gute Durchmischung gewährleistet ist, in die Säure einzurühren. Man rührt noch einige Min., bis die zuerst ölig ausfallende Substanz fest geworden und vollkommen zu Boden gesunken ist und läßt noch eine Stunde bei 20° stehen unter gelegentlichem Umrühren. Filtriert und wäscht mit Wasser.

Zum Umkristallisieren erhitzt man 200 ml eines Gemisches aus Äthanol/Wasser = 1:5 zum Sieden, gibt die 4,9 g Rohprodukt zu, kocht noch etwa 5 Min. weiter und dekantiert anschließend heiß von den gebildeten Harzen in ein Faltenfilter.

Aus dem Filtrat kristallisieren über Nacht 3,8 g (43 % d.Th.) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron aus, welches bei etwa 170° schmilzt und genügend rein zur Weiterverarbeitung ist.

2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron-semicarbazon.

1,0 g (9 mMol) Semicarbazid-Chlorhydrat und 1,5 g (18 mMol) Natriumacetat werden in 10 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 1 g (6 mMol) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) in 60 ml Methanol dazugegeben. Man kocht 30 Min. auf dem Wasserbad und läßt über Nacht stehen. Dann wird filtriert und der Niederschlag mit Wasser gewaschen.

Dieser wird aus Äthanol umkristallisiert und schmilzt bei 222-224° (weiße Plättchen).

Analyse: 3,574 mg Substanz: 0,533 ml N₂

C₁₁H₁₁O₃N₃ (233,22) Ber.: N = 18,02 %

Gef.: N = 17,00 %.

Versuch zur Darstellung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron.

1,0 g (6 mMol) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) werden in 25 ml Aceton gelöst, 250 mg 5 %iger PdO/BaSO₄ Katalysator ³²⁾ zugegeben und bei 40-45° in einer Schüttelbirne mit Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung blieb nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff nicht stehen, sondern wurde nach Aufnahme von 185 ml (berechnet 152 ml) Wasserstoff abgebrochen. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Aceton im Vakuum ab. Es hinterbleibt ein farbloses Öl.

Bei der Destillation im Kugelrohr geht bei Kp 0,2 mm = 140-160° ein Drittel der angesetzten Substanz als farbloses Öl über, das alsbald zu einer glasigen Masse erstarrt. Die restlichen zwei Drittel zersetzen sich zu einem rotbraunen Harz.

Die glasige Masse gibt in Methanol eine blaugrüne FeCl_3 -Reaktion. Bei dem Versuch von dieser glasigen Masse ein Semicarbazon herzustellen, schied sich gleich zu Beginn, d.h. nach Zugabe der Reaktionskomponenten, ein Öl ab, das nicht weiter reagierte.

2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron (LXII).

2,0 (12 mMol) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) werden in 20 ml Essigsäure Anhydrid gelöst und als Katalysator 0,6 ml wasserfreies Pyridin zugegeben. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß auf dem Ölbad und destilliert anschließend den größten Teil des Essigsäureanhydrids im Vakuum ab. Das zurückbleibende rotbraune Öl wird mit 5 ml Methanol versetzt und 3 Min. gekocht, um die letzten noch verbleibenden Reste an Essigsäureanhydrid in Essigester überzuführen und destilliert den gebildeten Essigester im Vakuum ab. Dabei wird die Substanz im Kolben fest und liefert beim Umkristallisieren in wenig Methanol 1,7 g (= 66 % d.Th.) 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron vom Schmp. $116-118^\circ$ (weiße Nadeln).

Analyse: 4,388 mg Substanz: 10,76 mg CO_2 , 1,90 mg H_2O .

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (218,2) Ber.: C = 66,05 %, H = 4,62 %

Gef.: C = 66,92 %, H = 4,85 %.

2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron (LXIII).

3,0 g (18 mMol) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) und 3,0 g (18 mMol) Benzylbromid werden in 100 ml trockenem Aceton gelöst. Dann gibt man 19,0 g (144 mMol) trockenes K_2CO_3 zu und kocht 7 Stunden unter Rückfluß und mechanischem Rühren. Anschließend wird heiß filtriert und der Nutschenrückstand 2mal mit Aceton

gewaschen. Das Waschacetone wird mit dem Filtrat vereinigt und das Aceton im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr bei $220-240^{\circ}/2\text{mm}$ destilliert und nach Umkristallisieren in Methanol erhält man 2,6 g (55 % d.Th.) 2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron vom Schmp. $116-117,5^{\circ}$ (farblose stark lichtbrechende Plättchen).

Analyse: 4,464 mg Substanz: 12,31 mg CO_2 , 2,09 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (266,28) Ber.: C = 76,67 %, H = 5,30 %

Gef.: C = 75,26 %, H = 5,24 %.

Versuch zur Darstellung von 2-Hydroxyisopropyl-4-hydroxy-cumaron.

a) Grignardierung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) in Tetrahydro-furan/Äther:

Eine Lösung von 7,0 g (40 mmol) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron in einem Gemisch aus 130 ml trockenem frisch destilliertem Tetrahydrofuran und 70 ml trockenem Äther wird in einem 500 ml Rundkolben unter Stickstoff-Atmosphäre und mechanischem Rühren zu einer Grignardlösung, hergestellt aus 60 ml trockenem Äther, 3,2 g (0,13 Mol) Mg und 17 g (120 mmol) Methyljodid, in etwa 60 Min. bei 20° zugetropft.

Es bildet sich sofort ein Niederschlag, der nicht mehr in Lösung geht. Das Gemisch wird auf 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß und mechanischem Rühren gekocht, dabei färbt sich der Niederschlag gelbbraun.

Das Lösungsmittelgemisch Tetrahydrofuran/Äther wird daraufhin im Vakuum bis fast zur Trockne abgedampft und der Rückstand im Kolben mit einer Mischung aus 60 g NH_4Cl in 180 ml Wasser und 200 g fein gestoßenem Eis zersetzt (fast ohne Erwärmung). Die wäßrige Phase wird 3mal mit je etwa 150-200ml Äther ausgeäthert.

Um das nichtumgesetzte Keton abzutrennen, wird der Äther im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit einer Lösung von 1,5 g Semicarbazid-Chlorhydrat und 2,3 g Na-Acetat in 80 ml Methanol in der Kälte versetzt. Dann wird 45 Min. auf dem Wasserbad gekocht und über Nacht stehenlassen.

Das abfiltrierte, mit Wasser gewaschene und im Vakuum-Exsikkator getrocknete Semicarbazon (2 g = 21,5% d.Th.) hatte einen Schmp. von 219-224° und erwies sich damit als Semicarbazon des Ausgangsproduktes.

Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, und der Rückstand zur Abtrennung des überschüssigen Semicarbacids und der gebildeten Neutralsalze mit ca 300 ml Äther aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird mit K_2CO_3 getrocknet, filtriert und der Äther im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein klares, wenig charakteristisches Öl, das stark schäumt und als Schaum erstarrt. Der Schaum wurde mit wenig Methanol verrieben und nach 14-tägigem Stehen an der Luft erstarrte die grüngelbe zähe Masse zu einem Glas unter Einschluß einiger weniger Kristalle.

b) Grignardierung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron (LXI) in Pyridin/Äther:

1,8 g (10 mmol) 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron werden in 30 ml trockenem Pyridin gelöst und unter mechanischem Rühren läßt man das aus 5,7 g (40 mmol) CH_3J , 1,0 g Mg (40 mmol) und 20 ml trockenem Äther hergestellte Grignard-Reagenz in etwa 20 Min. zutropfen. Es bildet sich sofort ein orange-roter Niederschlag, der teilweise wieder in Lösung geht. Ist die Zugabe der Grignardlösung beendet, verdünnt man das Reaktionsgemisch noch durch

Zugabe von 50 ml trockenem Äther. Man rührt man mechanisch 4 Stunden lang unter Stickstoff-Atmosphäre bei einer Badtemperatur von 50° . Läßt auf 20° abkühlen und zersetzt die Grignard-Verbindung durch Einrühren des Reaktionsgemisches in eine 20 %ige NH_4Cl -Lösung. Zur besseren Trennung der Äther und Pyridin/Wasser-Phase sättigt man das Reaktionsgemisch mit NaCl , trennt die Ätherphase ab und äthert die wäßrige Phase noch 5mal aus. Die Ätheranteile werden vereinigt und über Nacht mit Na_2SO_4 getrocknet.

Man filtriert durch ein Faltenfilter und dampft den Äther und noch darin enthaltenes Pyridin im Vakuum ab. Es hinterbleibt ein gelbgrünes Öl, das nach mehrtägigem Stehen spurenweise einige kleine Kristalle enthält, sonst aber durch nichts zur Kristallisation gebracht werden kann.

Kocht man das gelbgrüne Öl mit Benzin aus und filtriert, dann kristallisiert in sehr geringen Mengen (etwa 20 mg) eine Substanz vom Schmp. $127-130^{\circ}$ aus, die beim Erhitzen unter Wasserabspaltung schmilzt und anschließend sofort zu einer festen Substanz polymerisiert. Nochmaliges Umkristallisieren in viel Benzin ergibt weiße Nadeln vom Schmp. $118-120^{\circ}$ in einer zur Analyse nicht ausreichenden Menge.

o) Grignardierung von 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron (LXII) in Äther (7 Stunden):

Zu einer Lösung von 950 mg (4,3 mmol) 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron in 100 ml trockenem Äther tropft man eine aus 7,5 g (52 mmol) CH_3J , 1,4 ^{Mg}g (58 mmol) und 100 ml trockenem Äther hergestellte Grignardlösung so, daß die Reaktionslösung in schwachem Sieden bleibt. Dabei bildet sich sofort ein Nieder-

schlag, der nicht mehr in Lösung geht. Anschließend wird 7 Stunden gekocht. Man läßt abkühlen und rührt die ätherische Reaktionslösung in 100 ml einer 20 %igen NH_4Cl -Lösung ein. Die Ätherschicht wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch 3mal ausgeäthert. Die Ätheranteile werden vereinigt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung entsäuert, 1mal mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 über Nacht getrocknet. Man filtriert und saugt den Äther bei 20° im Vakuum ab. Den Rückstand kristallisiert man aus Äther/Petroläther 1:1 und erhält wenige längliche Plättchen, die bei $120-122^\circ$ unter heftiger Zersetzung schmelzen, wobei vermutlich Wasser abgespalten wird.

Keine FeCl_3 -Reaktion auf phenolische Gruppen.

d) Grignardierung von 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron (LXII) in Äther (14 Stunden):

Zu einer Grignardlösung, hergestellt aus 23,7 g (156 mMol) CH_3J , 4,2 g (173 mMol) Mg und 300 ml trockenem Äther, tropft man unter mechanischem Rühren eine Lösung von 2,85 g (13 mMol) 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron so, daß der Äther in schwachem Sieden bleibt. Dabei bildet sich ein gelbweißer Niederschlag, der nicht mehr in Lösung geht. Anschließend kocht man 14 Stunden unter mechanischem Rühren. Dann läßt man abkühlen und zersetzt das Reaktionsgemisch durch Einrühren in 300 ml einer 20 %igen NH_4Cl -Lösung. Trennt die ätherische Schicht ab und äthert die wäßrige Phase noch 3mal aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung entsäuert und 1mal mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung wird nicht getrocknet, um eine eventuelle Wasserabspaltung von der Substanz durch das Trocknungsmittel zu vermeiden. Man saugt deshalb den Äther im Vakuum bis auf etwa

80-100 ml ab, überführt ihn in einen Scheidetrichter und trennt das abgeschiedene Wasser ab. Anschließend wird der Äther vollkommen abgedampft im Vakuum. Der feuchte Rückstand wird im Vakuum-Exsikkator 48 Stunden über P_2O_5 getrocknet.

Das Rohprodukt schmilzt bei $136-140^\circ$ unter Zersetzung.

Nach 6maligem Umkristallisieren in Chloroform erhält man etwa 20 mg weiße Nadeln vom Schmp. $158-160^\circ$, die sich nach mehrwöchiger Aufbewahrung merklich zersetzen.

Beim Umkristallisieren färbt sich die Substanz anfänglich stark violett, die Farbe verschwindet jedoch wieder mit zunehmender Reinheit der Substanz.

Analyse: 4,776 mg Substanz: 12,02 mg CO_2 , 2,74 mg H_2O .

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,21) Ber.: C = 68,73 %, H = 6,29 %

Gef.: C = 68,68 %, H = 6,42 %.

UV-Absorption:

$\lambda_{\max}$ 279 m μ , $\log \epsilon \sim 3,55$

$\lambda_{\min}$ 268 m μ , $\log \epsilon \sim 3,50$

$\lambda_{\max}$ 254 m μ , $\log \epsilon \sim 4,30$

$\lambda_{\min}$ 229 m μ , $\log \epsilon \sim 4,10$.

400 mg (2 mMol) eines aus Chloroform zweimal kristallisierten Rohproduktes vom Schmp. $149-152^\circ$ werden in 40 ml Methanol gelöst, 200 mg 5 %iger Pd/Tierkohle Katalysator hinzugegeben und in einer Schüttel'irne bei 20° mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten 52 ml Wasserstoff in etwa 2 Stunden kommt die Wasserstoff-Aufnahme zum Stillstand. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Methanol im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein zähes farbloses Öl.

Nach Destillation im Kugelrohr bei 130-140°/2mm erhält man ein schwach gelbes zähes Öl $n_D^{20,5} = 1,5640$.

Der Analyse nach kann als Hauptprodukt das 2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaran vorliegen.

Analyse: 5,090 mg Substanz: 13,80 mg CO₂ , 3,13 mg H₂O
C₁₁H₁₄O₂ (178,22) Ber.: C = 74,10 %, H = 7,8 %
Gef.: C = 73,99 %, H = 6,88 %.

400 mg des zähen gelben Öles Isopropyl-4-hydroxy-cumaran (2 mmol) und 415 mg (2 mmol) 2,4-Dinitrofluorbenzol werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und mit einer Lösung von 260 mg NaHCO₃ in 10 ml Wasser versetzt. Nach 2-stündigem Stehenlassen bei 20° wird filtriert und der gebildete Niederschlag 1mal mit 30 %igem wäßrigen Methanol und 1mal mit viel Wasser gewaschen. Der Niederschlag, der aus einer zähen grau-grünen Masse besteht, wird in siedendem Äthanol gelöst und langsam abkühlen lassen. Dabei fallen zuerst gelbbraune zähe ölige Tropfen aus. Diese läßt man sich abscheiden, bis nachfolgend die ersten Kristalle auftreten, dann wird sofort filtriert und bei weiterem Abkühlen der äthanolischen Lösung kristallisieren gelbe Nadeln aus. Diese besitzen nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol einen Schmp. von 108-110°.

Nach der Analyse könnte es sich um 2-Hydroxy-isopropyl-4-[2,4-dinitro-phenoxy]-cumaran handeln.

Analyse: 5,165 mg Substanz: 0,365 ml N
C₁₇H₁₆O₇N₂ (360,31) Ber.: N = 7,77 %
Gef.: N = 7,96 %.

e) Grignardierung von 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron (LXII) in Äther (28 Stunden):

Zu einer Lösung von 950 mg (4,3 mMol) 2-Acetyl-4-acetoxy-cumaron in 65 ml trockenem Äther tropft man in etwa 15 Min. unter mechanischem Rühren eine aus 7,5 g (52 mMol) CH_3J , 1,4 g (58 mMol) Mg und 80 ml trockenem Äther hergestellte Grignardlösung. Dabei bildet sich ein gelber Niederschlag, der nicht mehr in Lösung geht. Nun kocht man 28 Stunden unter mechanischem Rühren auf dem Infrarot-Bad. Anschließend läßt man abkühlen und rührt das Reaktionsgemisch unter Stickstoff-Atmosphäre in 120 ml 20 %ige NH_4Cl -Lösung. Trennt die ätherische Schicht ab, und äthert die wäßrige Phase noch 3mal aus. Die vereinigten Ätheranteile werden mit conc NaHCO_3 -Lösung entsäuert und 1mal mit Wasser gewaschen.

Der Äther wird im Vakuum bei 20° abgedampft. Ist das Äthervolumen auf etwa 80 ml eingedampft, überführt man in einen Scheidetrichter und trennt das abgeschiedene Wasser ab. Anschließend wird bis zur Trockne abgedampft. Zur vollkommenen Trocknung beläßt man das leicht ölige Rohprodukt 48 Stunden in einem Vakuum-Exsikkator über P_2O_5 .

Man erhält etwa 600 mg = 73 % d.Th. an Rohprodukt mit einem Schmp. von $145-148^\circ$ (Zers.). Beim ersten Umkristallisieren in Chloroform tritt eine starke Violettfärbung auf, die bei weiterem Umkristallisieren wieder verschwindet. Dabei sinkt der Schmp. auf $107-109^\circ$ (Zers.), weiße Nadeln.

Reaktion auf Doppelbindungen mit Tetranitromethan: negativ.

Analyse: 4,300 mg Substanz: 10,82 mg CO₂, 2,31 mg H₂O

C₁₁H₁₂O₃ (192,31) Ber.: C = 68,73 %, H = 6,29 %

Gef.: C = 68,67 %, H = 6,01 %.

Ein Misch-Schmelzpunkt mit der bei d) erhaltenen Verbindung vom Schmp. 158-160 ist nicht ausgeführt worden, weil sich diese inzwischen zersetzt hatte.

UV-Absorption:

$\lambda_{\max}$ 280 m μ , log ϵ ~3,40

$\lambda_{\min}$ 268 m μ , log ϵ ~3,38

$\lambda_{\max}$ 254 m μ , log ϵ ~4,10

$\lambda_{\min}$ 228 m μ , log ϵ ~3,75

2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaran (LXV) ²³⁾.

Zu einer Lösung von 1,0 g (3,8 mMol) 2-Acetyl-4-benzyl-oxy-cumaron (LXIII) in 60 ml trockenem siedendem Äther läßt man 11,4 mMol Grignard-reagenz gelöst in Äther unter mechanischem Rühren in etwa 5 Min. zutropfen. (Die 11,4 mMol Grignard-Reagenz wurden aus einem größeren Vorrat an Methylmagnesiumjodid-Lsg. abpipettiert). Man kocht anschließend 2 Stunden unter mechanischem Rühren auf dem Infrarot-Bad. Dabei bildet sich ein gelblicher Niederschlag, der nicht mehr in Lösung geht und später weiß wird. Nun läßt man abkühlen und rührt das Reaktionsgemisch in 70 ml 20 %ige NH₄Cl-Lösung ein, trennt die ätherische Schicht ab und äthert die wäßrige Phase noch 3mal aus. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit CaCl₂ getrocknet, filtriert und der Äther im Vakuum abgesaugt. Es hinterbleibt ein gelbgrünes sehr zähes Öl, das mit Tetranitromethan eine sehr starke Braunfärbung er-

gibt, und welches hauptsächlich aus 2-Isopropenyl-4-benzyloxy-
cumaron (^{LXIV}~~XXVI~~) bestehen dürfte.

Bei einem Destillationsversuch unter 2 mm polymerisierte der Hauptanteil, ein kleiner Teil destillierte über und bildete eine weiche kristalline Masse, welche bei 20-30° schmolz.

800 mg (5mMol) des gelbgrünen Öles werden in 70 ml Methanol gelöst, 400 mg eines 5 %igen Pd/Tierkohle Katalysators zugegeben und bei 20° in einer Schüttelbirne mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme von 110 ml Wasserstoff in etwa 4 Stunden, etwa 80 % d.Th., kommt die Wasserstoff-Aufnahme zum Stillstand. Man filtriert vom Katalysator ab und verjagt das Methanol im Vakuum.

Den öligen Rückstand nimmt man mit 50 ml Äther auf und schüttelt mit 8 ml 2n NaOH aus. Die 2n Natronlauge wird nun vorsichtig mit 2n HCl angesäuert und ausgeäthert. Der Äther wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung entsäuert und mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum hinterbleibt ein farbloses Öl, das im Kugelrohr bei 130-140/2 mm übergeht. (Kp.137°/4 mm). Dessen Phenylurethan schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin bei 130-135° (Schmp.137°).

2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure-methylester (LXVI).

Eine Lösung aus 5,0 g (36,2 mMol) 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII) und 6,0 g (39 mMol) Bromessigsäure-methylester werden in 150 ml trockenem Aceton gelöst und 20 g trockenes fein gepulvertes K_2CO_3 zugegeben.³⁴⁾ Anschließend wird 8 Stunden unter Rückfluß und mechanischem Rühren gekocht, heiß abgenutscht und der Nutschenrückstand 2mal mit Aceton gewaschen. Die Acetonanteile werden vereinigt und im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein gelbbraunes Öl.

Man destilliert im Kugelrohr bei 170-190/2 mm und erhält 4,5 g = 60 % d.Th. eines zähen gelben Öles, das nach etwa einer Stunde kristallin erstarrt. Die noch leicht öligen Kristalle werden 24 Stunden auf dem Tonteller getrocknet.

Nach Umkristallisieren in Methanol erhält man gelbe durchsichtige Plättchen vom Schmp. 63-65°.

Analyse: 4,654 mg Substanz: 9,74 mg CO_2 , 2,02 mg H_2O

$C_{10}H_{10}O_5$ (194,18) Ber.: C = 57,11 %, H = 4,80 %

Gef.: C = 57,11 %, H = 4,86 %.

2-Formyl-3-benzyloxy-phenoxy-essigsäure-methylester (LXVII).

3,5 g (18 mMol) 2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure-methylester (LXVI) und 2,9 g (18 mMol) Benzylbromid werden in 110 ml trockenem Aceton gelöst. Dann gibt man 18,4 g (144 mMol) trockenes fein gepulvertes K_2CO_3 hinzu und kocht 8 Stunden unter Rückfluß und mechanischem Rühren³⁴⁾. Anschließend wird heiß abgenutscht und der Nutschenrückstand 2mal mit Aceton gewaschen.

Die Acetonanteile werden vereinigt und das Aceton im Vakuum abgesaugt. Beim Stehen über Nacht bilden sich 2,9 g = 83 % d.Th. eines weichen Kristallkuchens, der noch 24 Stunden auf dem Tonteller getrocknet wird.

Nach Umkristallisieren in Benzin/Benzol = 1:1 erhält man den 2-Formyl-3-benzyloxy-phenoxy-essigsäure-methylester in weißen Nadeln vom Schmp. 101-102,5°.

Analyse: 4,500 mg Substanz: 11,19 mg CO₂, 2,18 mg H₂O.

C₁₇H₁₆O₅ (300,3) Ber.: C = 67,99 %, H = 5,37 %

Gef.: C = 67,86 %, H = 5,42 %.

2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure (LXIX).

3,0 g (21,7 mMol) 2,6-Dihydroxy-benzaldehyd (XVIII) und 3,75 g (24,2 mMol) Bromessigsäureester werden in 90 ml trockenem Aceton gelöst und 12,0 g (87 mMol) trockenes fein gepulvertes K₂CO₃ zugegeben. Anschließend wird 8 Stunden am Rückfluß unter mechanischem Rühren gekocht. Man nutscht heiß ab und wäscht den Nutschenrückstand 2mal mit Aceton. Die Acetonanteile werden vereinigt und im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein gelbbraunes Öl, das nach 2-3 Stunden fest wird.

Man destilliert im Kugelrohr bei 170-190°/2mm und erhält ein Öl, das nach kurzer Zeit zu schwach gelbem kristallisiertem 2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäureäthylester (LXVIII) vom Schmp. 55-60° erstarrt, der genügend rein zum Weiterverarbeiten ist.

Man löst 2,85 g (13 mMol) 2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäureäthylester (LXVIII) in 43 ml 5 %iger methanolischer KOH, füllt das Kölbchen mit Stickstoff und läßt 30 min. unter gelegentlichem Umschütteln bei 20° stehen. Danach gibt man 43 ml Wasser hinzu und säuert mit halbconc Salzsäure an. Dabei rührt man mit einem Glasstab solange, bis die klare Lösung plötzlich zu einem kristallinen Brei erstarrt. Man läßt einige Min. stehen, filtriert und wäscht mit Wasser nach.

Nach Umkristallisieren in Wasser erhält man die Säure mit einem Schmp. von 182-183° (Ausbeute 1,5 g = 60 % d.Th.)³⁶⁾.

4-Benzoyloxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXX).

10 g Mg (0,4 Mol) und 350 ml absolutes Methanol gibt man in einen mit Rückflußkühler und Rührwerk versehenen Dreihalskolben. Nach kurzer Zeit beginnt bei stillstehendem Rührer das Methanol zu sieden. Sobald die Reaktion und das Sieden abklingen, (~ 2 Std.) setzt man das Rührwerk in Gang und kocht noch etwa 3 Stunden bis kein metallisches Mg mehr vorhanden ist. Es hat sich dann eine grauweiße gelatinöse Masse gebildet. Dazu gibt man nun 15 g (50 mMol) 2-Formyl-3-benzoyloxy-phenoxy-essigsäure-methylester (LXVII) und kocht 4 Stunden unter mechanischem Rühren auf dem Ölbad ³⁴⁾. Man läßt abkühlen, zuletzt in Eis/Kochsalz-Gemisch und versetzt unter Rühren bei 0-5° mit 350 ml 2n HCl und 200 g fein gestoßenem Eis. Nun wird filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über P₂O₅ getrocknet. (Rohausbeute 12,5 g).

2,0 g trockenes Rohprodukt werden in etwa 40 ml Chloroform

gelöst und an einer Säule von 3 cm Durchmesser und etwa 15 cm Länge von Al_2O_3 nach Brockmann chromatographiert. Nach kurzer Zeit beginnt ein gelber Ring nach unten zu wandern. Man eluiert solange mit Chloroform, bis der gelbe Ring unten angekommen ist, der aber nicht miteluiert wird. Anschließend wird die durchgelaufene Chloroformlösung im Vakuum abgesaugt. Es hinterbleiben 1,0 g (entsprechend einer Gesamtausbeute von 45 % d.Th.) weiße Kristalle vom Schmp. $126-128^\circ$.

Durch Umkristallisieren in Methanol erhält man den analysierten 4-Benzylloxy-cumaron-2-carbonsäure-methylester in weißen Plättchen vom Schmp. $129-131^\circ$.

Analyse: 4,547 mg Substanz: 12,05 mg CO_2 , 2,07 mg H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (282,28) Ber.: C = 72,33 %, H = 5,00 %

Gef.: C = 72,32 %, H = 5,09 %.

4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-(2)-methylester (LXXII).

a) 2 g (7,1 mmol) (LXX) werden in 200 ml Methanol suspendiert, 1g Pd/Tierkohle-Katalysator 5 % zugegeben und bei 20° in einer Schüttelbirne unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten 180 ml Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen (Dauer etwa 4 Stunden), vom Katalysator abfiltriert und das Methanol im Vakuum abgedampft. Es hinterbleiben 1,5 g (76 % d.Th.) farblose Kristalle, die nach einmaligem Umkristallisieren in Methanol/Wasser = 1:1 einen Schmp. von $203-204^\circ$ (weiße Nadeln) besitzen.

b) Mit 5 %igem PdO/BaSO₄-Katalysator³²⁾ und den gleichen Mengenverhältnissen wie bei a) wird (LXX) bei 45-51° hydriert. Anschließend filtriert man ab, dampft das trübe Filtrat auf 1/3 im Vakuum ein, kocht mit etwas Kohle, filtriert und dampft zur Trockne ein. Nach einmaligem Umkristallisieren in Methanol/Wasser = 1:1 erhält man 1,62 g (81 % d.Th.) weiße Nadeln vom Schmp. 201-203°.

c) Mit 70 mg PtO₂-Katalysator in Eisessig werden 500 mg (1,8 mMol) (LXX) bei 20° in etwa 2 Stunden hydriert, nach a) aufgearbeitet und über KOH im Vakuum Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt hat einen Schmp. von 160-178°. Nach zweimaligem Umkristallisieren in Benzol erhält man 1,34 g (67 % d.Th.) weiße Nadeln vom Schmp. 202-203,5°.

In allen drei Fällen wurde also der Benzyläther gespalten.

d) Mit 300 mg 5 %igem PdO/BaSO₄ Katalysator³²⁾ wird unter Hochdruck (etwa 100 atm) 0,3 g (LXXII) in 50 ml Methanol bei 20° 4 Stunden hydriert. Aufarbeitung wie bei b).

Es hinterbleibt ein fester grauweißer Niederschlag, der umkristallisiert in Methanol/Wasser = 1:1 einen Schmp. von 202-204° besitzt und sich somit als Ausgangsprodukt erweist.

4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-2 (LXXIII).

0,2 g (1 mMol) 4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXXII) werden in 2 ml 10 %iger wäßriger KOH gelöst und bleiben über Nacht bei 20° stehen. Nach dem Ansäuern mit halb konzentrierter HCl entsteht beim Umrühren nach kurzer Zeit ein kristalliner Brei. Man filtriert, wäscht mit Wasser nach,

trocknet im Vakuum-Exsikkator über CaCl_2 und erhält 0,115 g (65 % d.Th.) Rohprodukt vom Schmp. 229-231° (Zers.).

4-Acetoxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXXIV).

1 g (5,2 mMol) 4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXXII) werden in 10 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 0,3 ml Pyridin zugegeben. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß auf dem Ölbad, zieht anschließend die Hauptmenge des Essigsäureanhydrids im Vakuum ab. Anschließend gibt man 3 ml Methanol zu dem Öl und kocht noch 3 Min. Man saugt den gebildeten Essigester und überschüssiges Methanol ab und es hinterbleibt ein dunkles Öl, das nach einiger Zeit zu einer grauweißen Masse erstarrt. Die Rohausbeute beträgt 0,96 g (79 % d.Th.) mit einem Schmp. von 75-77°.

Einmal umkristallisiert in wenig Benzin erhält man lange weiße Nadeln vom Schmp. 75-77°.

4-Benzyl oxy-cumaron-carbonsäure-2 (LXXI).

200 mg (0,7 mMol) 4-Benzyl oxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester (LXX) werden in 3 ml 10 %iger methanolischer KOH suspendiert und zur vollständigen Lösung noch 8 ml Methanol zugegeben. Anschließend wird 45 Min. unter Rückfluß gekocht und die Lösung etwas eingeeengt. Man gibt dann die gleiche Menge Wasser hinzu und säuert mit conc HCl an, filtriert den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser. Das über CaCl_2 getrocknete Rohprodukt besitzt einen Schmp. von 185-189° und wiegt 120 mg (64 % d.Th.).

Nach einmaligem Umkristallisieren in Benzol erhält man einen

Hydrierung von 4-Acetoxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester zu
Cumaran-2-carbonsäure-methylester (LV).

1 g (4,3 mMol) 4-Acetoxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester werden in 50 ml Methanol gelöst, 1 g 5 %igen PdO/BaSO₄ Katalysator ³²⁾ zugegeben und bei 45-51° in einer Schüttelbirne unter Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der berechneten 116 ml Wasserstoff bleibt die Hydrierung stehen (Dauer etwa 7 Stunden). Anschließend wird filtriert und das trübe Filtrat mit Aktivkohle gekocht. Nach Filtration der Lösung und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum hinterbleibt eine weiße, ölige, halbfeste Masse. Durch Aufkochen und Digerieren dieser Masse mit Petroläther löst sich das Öl von der festen Substanz, welche abfiltriert wird. Durch dreimaliges Umkristallisieren der festen Substanz erhält man einen Schmp. von 202,5-203,5°. Ein Misch-Schmp. mit der Substanz XLIV ergab keine Depression.

Die 0,2 g der öligen Substanz werden in 10 %iger methanolischer KOH gelöst und 30 min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit halb konc. HCl angesäuert. Es fällt ein zähes Öl aus, das bei Abkühlung auf 0° kristallin erstarrt. Es wird filtriert, mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum Exsikkator über CaCl₂ getrocknet. Das Rohprodukt hat danach einen Schmp. von 108-112°. Anschließend wird die Substanz im Wärme-Gradienten-Rohr sublimiert und man erhält einen Schmp. von 117-118°. Ein Misch-Schmp. mit der Substanz (LVI) ergab keine Depression.

A N H A N G

α -Brom-propionsäure-p-tolylder.

Ein Gemisch aus 21 g (97 mmol) α -Brom-propionylbromid und 16,7 g (155 mmol) p-Kresol werden 5 Stunden auf dem Ölbad auf 150-155° erhitzt. Dann läßt man abkühlen und löst das Reaktionsprodukt in Äther. Die ätherische Lösung wird zweimal mit je 100 ml 12 %iger wäßriger Kalilauge ausgeschüttelt und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum hinterbleibt ein braunes Öl. Man destilliert bei 137°/12 mm und erhält 20 g (85 % d.Th.) an α -Brom-propionsäure-p-tolylder als gelbliches Öl.

α -Brom-3-methyl-6-hydroxy-propiophenon.

15 g (62 mmol) α -Brom-propionsäure-p-tolylder werden mit 25 g (185 mmol) wasserfreiem $AlCl_3$ innig gemischt und 7 Stunden auf dem Ölbad mit Rückflußkühler bei 135-140° erhitzt. Anschließend wird die Substanz mit 3 Stücken fein gestoßenem Eis versetzt und über Nacht bis zur vollkommenen Zersetzung des $AlCl_3$ stehen lassen. Der halb feste Rückstand wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Äther gelöst. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ wird der Äther im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein zähes, schwarzbraunes Öl, das man mit 500 ml Ligroin etwa 15 Min. kocht. Anschließend wird die schwarzbraune Lösung heiß von den schwarzen Schmierern abdekantiert und auf etwa 300 ml im Vakuum eingengt. Nun gibt man Aktivkohle hinzu, kocht weitere 15 Min., filtriert und destilliert das Ligroin im Vakuum ab. Es hinterbleibt ein gelb-

braunes Öl, das nach einigen Stunden stehen im Eisschrank zu gelben Kristallen erstarrt. (Rohausbeute 7 g = 45 % d.Th.).

Nach dem Umkristallisieren in wenig Methanol erhält man das α -Brom-3-methyl-6-hydroxy-propiophenon in schwach gelben Nadeln vom Schmp. 83-85°.

Analyse: 4,899 mg Substanz: 8,91 mg CO₂, 2,05 mg H₂O.

C₁₀H₁₁O₂Br (243,11) Ber.: C = 49,38 %, H = 4,56 %
Gef.: C = 49,63 %, H = 4,68 %.

Ringschluß-Versuch mit α -Brom-3-methyl-6-hydroxy-propiophenon.

10 g (41 mmol) α -Brom-3-methyl-6-hydroxy-propiophenon werden in 200 ml Methanol bei 20° gelöst und zu 300 ml einer 1,5 %igen wäßrigen Natronlauge gegeben. Die Lösung wird gut geschüttelt und 4 Tage stehenlassen. Man filtriert von dem reichlich abgeschiedenen NaBr ab und dampft das Methanol zum größten Teil im Vakuum ab. Die zurückbleibende wäßrig-methanolische Lösung wird a) dreimal ausgeäthert. Der Äther mit CaCl₂ getrocknet und im Vakuum abgedampft. Es hinterbleiben Spuren eines stark riechenden gelben Öles, das über Nacht glasig erstarrt.

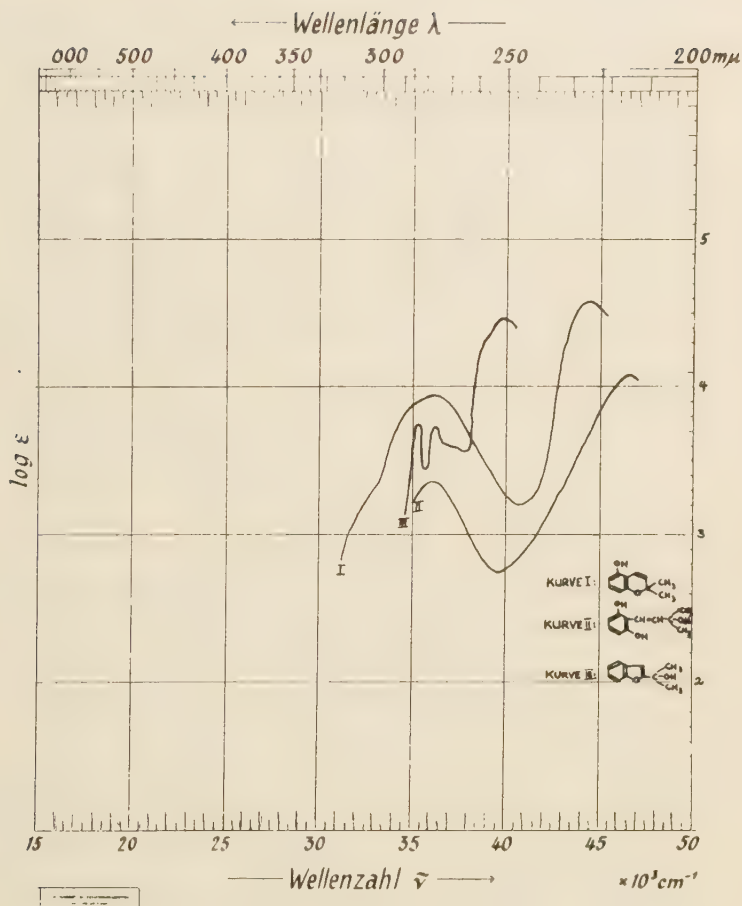
b) angesäuert mit halb konc HCl. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Prüfung auf α -Hydroxyketon mit Fehlingscher Lösung ist positiv. D.h. unter der Einwirkung der Natronlauge wird das Br in α -Stellung zur Keto-Gruppe durch OH ausgetauscht. Es bildet sich vermutlich das α -Hydroxy-3-methyl-6-hydroxy-propiophenon, neben Spuren einer anderen Verbindung.

γ -[o-Nitro-phenoxy]-crotonsäure-methylester.

84 g (0,7 Mol) o-Nitrophenol werden in 200 ml trockenem Aceton gelöst und nach Zugabe von 100 g (0,72 Mol) getrocknetem feingepulvertem K_2CO_3 und 140 g (0,7 Mol) γ -Br-Crotonsäuremethylester läßt man 14 Stunden bei 20° stehen und kocht anschließend 5 Stunden am Rückflußkühler unter mechanischem Rühren. Filtriert heiß und wäscht den Filtrerrückstand dreimal mit Aceton. Die vereinigten Acetonlösungen werden im Vakuum abgedampft. Es hinterbleibt ein braunes Öl. Bei der Destillation im Vakuum geht nach Abtrennung des Vorlaufes bei 172-180°/2mm ein gelbes Öl über, das kristallin erstarrt.

Nach Umkristallisieren in Methanol erhält man grün-gelbe Nadeln vom Schmp. 115-116°.

Analyse: 5,978 mg Substanz: 0,305 ml N_2
 $C_{11}H_{11}O_5N$ (237,21) Ber.: N = 5,90 %
Gef.: N = 5,74 %.



L i t e r a t u r q u e l l e n :

- 1) A. Butenandt u. Mc Cartney,
Liebigs Ann.Chem. 494, 17 (1932).
A. Robertson,
J.chem.Soc. (London) 1932, 1380.
La Forge, H.L.Haller,
J.Amer.chem.Soc. 54, 810 (1932).
- 2) H. Grisebach,
Z.Naturforschung 12b, 227 (1957).
- 3) C.H.Shunk u.Mitarb.,
J.Amer.chem.Soc. 79, 3294 (1957).
- 4) L.D.Wright u.Mitarb.,
J.Amer.chem.Soc. 79, 6572 (1957).
P.A.Tavormina,
J.Amer.chem.Soc. 78, 4498 (1956).
- 5) H.L.Haller,
J.Amer.chem.Soc. 53, 733 (1931).
- 6) A. Butenandt u. Hilgetag,
Liebigs Ann.Chem. 495, 172 (1932).
E.P.Clark,
J.Amer.chem.Soc. 54, 3000 (1932).
- 7) A. Butenandt,
Liebigs Ann.Chem. 464, 267 (1928).
- 8) Meyer-Jakobson,
Organische Chemie Bd.II Teil 3, S.87 (1920).
- 9) H.L.Haller u. La Forge,
J.Amer.chem.Soc. 53, 3426 (1931).
- 10) La Forge u. Smith,
J.Amer.chem.Soc. 51, 2574 (1929).
- 11) R. Heyes u. A. Robertson,
J.chem.Soc. (London) 1935, 681.
- 12) A. Robertson u. T.S.Subramaniam,
J.chem.Soc. (London) 1937, 278.
- 13) A.A.Shamshurin,
J.Gen.Chem. (USSR) 21, 2068-74 (1951) u. 16, 1877-84 (1946).
- 14) Houben,
Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 489 (1904).
- 15) Shriner u. Sharp,
J.org.Chem. 4, 575 (1939).
- 16) Decker u. Fellenberg,
Liebigs Ann.Chem. 356, 281 (1907).

- 17) Smith u. Ruoff,
J.Amer.chem.Soc. 62,145 (1940).
- 18) A.Robertson,
J.chem.Soc. (London) 1937,1530.
- 19) K.Folkers u. Mitarb.,
J.Amer.chem.Soc. 77,5646 (1955).
- 20) D.W.Clayton,
J.chem.Soc. (London) 1953,581.
- 21) Shah u. Shah,
J.chem.Soc. (London) 1938, 1832.
- 22) Bergel u. Mitarb.,
J.chem.Soc. (London) 1938,1375.
- 23) R.L.Shriner u. M.Witte,
J.Amer.chem.Soc. 63,2134 (1941) u. 61,2328 (1939).
- 24) Takei,
Ber.dtsch.chem.Ges. 61,1003 (1928).
- 25) R.L.Shriner u. Witte,
J.Amer.chem.Soc. 63,1108 (1941).
- 26) R.Adams u. T.E.Bockstahler,
J.Amer.chem.Soc. 74,5346 (1952).
R.Adams u. J.Mathieu,
J.Amer.chem.Soc. 70,2121 (1948).
- 27) R.Störmer u. Mitarb.,
Ber.dtsch.chem.Ges. 57,72 (1924).
- 28) O.Huber,
Unveröffentlichte Versuche,Erlangen.
- 29) Buu Hoi u. Mitarb.,
J.chem.Soc. (London) 1955,3688.
- 30) A.Klages,
Ber.dtsch.chem.Ges. 35,2633 (1902).
- 31) G.B.Bachmann u.L.V.Heisey,
J.Amer.chem.Soc. 71,1985 (1949).
- 32) R.Kuhn u. H.J.Haas,
Z.angew.Chem. 67,785 (1955).
- 33) Fittig u. Ebert,
Liebigs Ann.Chem. 216,166 (1883).
- 34) R.Störmer u. W.König,
Ber.dtsch.chem.Ges. 39,492 (1906).
O.Dann u. G.Illing,
Liebigs Ann.Chem. 605,146-157 (1957).
- 35) Baxter,
J.chem.Soc. (London) 1949,30 u. 1950,3206.
- 36) Battatraya, Balkrishna,Limaya,
Rasayanam 1,119 (Nov.1937) Indien.
- 37) M.W.Farrar u.R.Levine, J.Amer.chem.Soc. 72,4436 (1950).
- 38) R.L.Shriner u.I.Anderson, J.Amer.chem.Soc. 61,2705 (1939).
- 39) H.Cajar, Ber.dtsch.chem.Ges. 31,2809 (1898).
- 40) L.Vargha, J.Ramonczai u. J.Bathory,
J.Amer.chem.Soc. 71,2652 (1949).

INHALTSVERZEICHNIS.

Theoretischer Teil:

Zusammenfassung	1
Allgemeines	2
Synthese von 2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen	5
Eine neue Darstellung von Dihydrotubanol und Versuche zur Synthese von 4-Hydroxy-2-isopropenyl-cumaran . . .	10

Experimenteller Teil:

2-Methyl-4- [-2-hydroxy-phenyl]-buten-(3)-ol-(2). . .	23
2,2-Trimethyl-7-hydroxy-chromen	24
2,6-Dimethoxy-benzaldehyd	25
2,6-Dihydroxy-benzaldehyd	27
3-Carboxy-5-hydroxy-cumarin	29
5-Hydroxy-cumarin	30
5-Acetoxy-cumarin	31
2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chromen.	31
2,2-Dimethyl-5-hydroxy-chroman	33
2-Methyl-4-[2,6-dihydroxy-phenyl]-buten-(3)-ol-(2) . .	34
2-Acetyl-cumaron	35
2-Acetyl-cumaran	36
2-Acetyl-cumaran-semicarbazon	36
2-Hydroxy-isopropyl-cumaron	37
2-Hydroxy-isopropyl-cumaron-phenylurethan	39
2-Isopropenyl-cumaron	39
2-Hydroxy-isopropyl-cumaran	40
2-Isopropenyl-cumaran	41
2-Formyl-phenoxy-essigsäure-methylester	42

Cumaron-2-carbonsäure-methylester	.42
Cumaran-2-carbonsäure-methylester	.43
Cumaran-2-carbonsäure	.44
2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron	.44
2-Acetyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-cumaron-semicarbazon. .45	
2-Acetyl-4-hydroxy-5-carboxy-cumaron	.45
2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron	.46
2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron-semicarbazon	.49
Versuch zur Darstellung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaran. .49	
2-Acetyl-4-acetoxycumaron	.50
2-Acetyl-4-benzyloxy-cumaron	.50
Versuch zur Darstellung von 2-Hydroxyisopropyl-4-hydroxy-cumaron:	
a) Grignardierung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron in Tetrahydrofuran/Äther.	.51
b) Grignardierung von 2-Acetyl-4-hydroxy-cumaron in Pyridin/Äther	.52
c) Grignardierung von 2-Acetyl-4-acetoxycumaron in Äther (7 Stunden)	.53
d) Grignardierung von 2-Acetyl-4-acetoxycumaron in Äther (14 Stunden)	.54
e) Grignardierung von 2-Acetyl-4-acetoxycumaron in Äther (28 Stunden)	.57
2-Isopropyl-4-hydroxy-cumaran	.58
2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure-methylester	.60
2-Formyl-3-benzyloxy-phenoxy-essigsäure-methylester . . .	.60
2-Formyl-3-hydroxy-phenoxy-essigsäure	.61
4-Benzyloxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester	.62
4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-(2)-methylester	.63
4-Hydroxy-cumaron-carbonsäure-2	.64
4-Acetoxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester	.65

4-Benzyl-oxy-cumaron-carbonsäure-2	.64
Hydrierung von 4-Acetoxy-cumaron-carbonsäure-2-methylester zu Cumaran-2-carbonsäure-methylester	.66

A n h a n g :

<i>d</i> -Brom-propionsäure-p-tolylester	.67
<i>d</i> -Brom-3-methyl-6-hydroxy-propio-phenon	.67
Ringschluß-Versuch mit <i>d</i> -Brom-3-methyl-6-hydroxy-propio-phenon	.68
γ -[o-Nitro-phenoxy]-crotonsäure-methylester	.69
UV-Absorptionsspektren	.70
Literaturquellen	.71

L e b e n s l a u f .

=====

Am 23. November 1919 wurde ich, Karl Hans Ruff, als Sohn des Regierungsoberamtmanns Johann Ruff und seiner Ehefrau Katharina, geborene Stellrecht, in Bad Kissingen geboren.

Von 1926 bis 1931 besuchte ich die Volksschulen in Würzburg und München, ab Frühjahr 1931 die Oberrealschulen in München und Dresden. Im März 1939 legte ich an der Gisela-Oberrealschule in München das Abitur ab. Anschließend kam ich zum RAD und im November 1939 zum Wehrdienst. Im Jahre 1942 wurde ich in Rußland und 1944 in Italien verwundet. 1943 erkrankte ich an Malaria.

Im Winter-Semester 1946 begann ich mit dem Hochschulstudium an der Friedrich-Alexander Universität in Erlangen mit der Fachrichtung Lebensmittel-Chemie. Während mir in den ersten Nachkriegsjahren die Malariaerkrankung häufige Arbeitspausen auferlegte, trat späterhin eine wesentliche Besserung ein und im Oktober 1952 legte ich die lebensmittelchemische Vorprüfung, im September 1954 die lebensmittelchemische Staatsprüfung ab.

Seit Ende 1954 arbeite ich im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen an meiner Dissertation bei Herrn Professor Dr. Otto Dann.

Photodruck von **Photo-Toni** ERLANGEN

Anton Meier & Co.

Erlangen - Hauptstraße 47 - Ruf 3144

